

UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Facultad de Ciencias Experimentales



Área de Química Orgánica

Departamento de Química y Física

**SÍNTESIS DE LIGANDOS AROMÁTICOS
POLIDENTADOS PARA LA FORMACIÓN DE
QUELATOS DE HIERRO(III)**

Memoria Trabajo Fin de Grado

Josefa Leticia López Martínez

Julio 2016

SÍNTESIS DE LIGANDOS AROMÁTICOS POLIDENTADOS PARA LA FORMACIÓN DE QUELATOS DE HIERRO(III)

Memoria del Trabajo Fin de Grado presentada por Josefa Leticia López Martínez.

Almería, 11 de julio de 2016

Fdo.: Josefa Leticia López Martínez

Directores del Trabajo Fin de Grado:

Dr. Manuel Muñoz Dorado
*Prof. Titular de Química Orgánica de la
Universidad de Almería*

Dra. Miriam Álvarez Corral
*Prof. Titular de Química Orgánica de la
Universidad de Almería*

ÍNDICE

ÍNDICE

I. OBJETIVOS.....	3
II. ANTECEDENTES	5
1. LIGANDOS DE TIPO POLIAMINOCARBOXÍLICO	5
1.1. El EDDHA	6
1.1.1. Regioisómeros del EDDHA	7
1.1.2. Métodos de preparación del ligando EDDHA	8
1.2. El HBED.....	9
2. LIGANDOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF DE ISATINA	11
2.1. La isatina	11
2.2. Reactividad de la isatina.....	12
2.3. Algunos ejemplos de síntesis de espirociclos a partir de aminas	15
2.4. Ligandos derivados de bases de Schiff	17
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
1. REACCIONES A PARTIR DE SALICILALDEHÍDO	18
1.1. Síntesis de tetrahidrosalen (4)	18
1.2. Reacciones de tetrahidrosalen (4) con cloroacetnitrilo	19
1.3. Síntesis de los complejos de Fe(III), 8 y 9 , con ligandos aromáticos polidentados	21
2. REACCIONES A PARTIR DE ISATINA	22
2.1. Obtención del oxindol (12).....	22
2.2. Síntesis de ligandos a partir del oxindol (12)	23
2.3. Síntesis de la diimina 16	25
2.4. Síntesis del complejo 17	29
IV. EXPERIMENTAL	30
1. MÉTODOS GENERALES	30
2. REACCIONES A PARTIR DE SALICILALDEHÍDO	31
2.1 Síntesis de salen (3).....	31
2.2 Reducción de salen (3) para la obtención de tetrahidrosalen (4).....	31
2.3 Síntesis de tetrahidrosalen (4) desde salicilaldehído (1) en un solo paso.....	32
2.4. Obtención de 5 por reacción de 4 con cloroacetnitrilo, empleando trietilamina como base	32
2.5. Reacción de tetrahidrosalen (4) con cloroacetnitrilo para la obtención de (6) y (7), utilizando carbonato de potasio como base.....	33
2.6. Síntesis del complejo 8 mediante la reacción de 4 con cloruro de hierro (III)	34
2.7. Síntesis del complejo 9 mediante la reacción de 6 con cloruro de hierro (III)	34
3. REACCIONES A PARTIR DE LA ISATINA.....	35
3.1. Reacciones para la síntesis del oxindol y derivados.....	35
3.1.1. Síntesis de ácido 2-(2-hidroxifenil)-2-oxoacético (11)	35

3.1.2. Síntesis de benzofurano-2,3-diona u oxindol (12) con óxido de fósforo (V)	35
3.1.3. Síntesis de benzofurano-2,3-diona u oxindol (12) con anhídrido acético	36
3.1.4. Síntesis de ácido (Z)-2-((2-aminoetil)imino)-2-(2-hidroxifenil)acético (13)	36
3.1.5. Intento de síntesis de la diamina 14	36
3.2. Reacciones de isatina con etilendiamina	37
3.2.1. Obtención del compuesto 15 por reacción de la isatina (10) con etilendiamina	37
3.2.2. Síntesis de la diimina 16	38
3.2.3. Síntesis del complejo 17 mediante la reacción de isatina (10) con etilendiamina y cloruro de hierro (III)	38
3.2.4. Reducción de 16 con NaBH ₄ y obtención de 15	38
3.2.5. Reducción de 16 con NaBH ₃ CN y obtención de 15	39
V. CONCLUSIONES	40
VI. BIBLIOGRAFÍA	41

OBJETIVOS

I. OBJETIVOS

Para conseguir el Título de Grado en Química por la Universidad de Almería hay que realizar un Trabajo Fin de Grado (TFG), de 12 créditos ECTS, y defenderlo ante un tribunal. Para ello, hay que alcanzar las competencias genéricas y específicas correspondientes, que son las siguientes:

Competencias genéricas

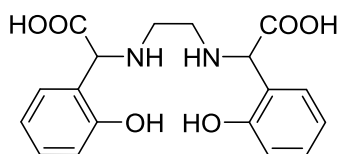
- Conocimientos básicos de la profesión.
- Compromiso ético.
- Comprender y poseer conocimientos.
- Aplicación de conocimientos.
- Capacidad de emitir juicios.
- Capacidad de comunicar y aptitud social.
- Habilidad para el aprendizaje.

Competencias específicas

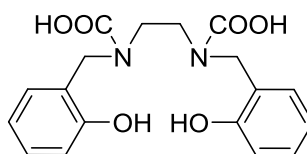
- Capacidad para demostrar el conocimiento y comprensión de los hechos esenciales, conceptos, principios y teorías relacionadas con la Química.
- Capacidad de aplicar dichos conocimientos a la resolución de problemas cualitativos y cuantitativos según modelos previamente desarrollados.
- Competencia para evaluar, interpretar y sintetizar datos e información Química.
- Capacidad para reconocer y llevar a cabo buenas prácticas en el trabajo científico.
- Competencia para presentar, tanto en forma escrita como oral, material y argumentación científica a una audiencia especializada.
- Destreza en el manejo y procesado informático de datos e información química.

Estas competencias, que hemos ido trabajando a lo largo de todos los cursos, las he podido completar al realizar un trabajo en un laboratorio de Química Orgánica, en el que he tenido la oportunidad, a lo largo de 240 horas presenciales, de realizar búsquedas bibliográficas, manejar nuevas técnicas experimentales, desarrollar con rigor las tareas supervisadas por los tutores, utilizar las técnicas espectroscópicas para determinar estructuras de compuestos orgánicos e interpretar los datos obtenidos.

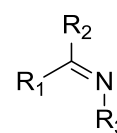
En concreto, este TFG lo he dedicado a la síntesis de nuevos ligandos aromáticos polidentados que tengan la capacidad de quelar iones metálicos para su liberación lenta en suelos de modo que puedan ser usados en agricultura como aporte extra de dichos metales a diferentes cultivos. Se han buscado ligandos que tengan una estructura de base de Schiff o similares a EDDHA y HBED.



EDDHA



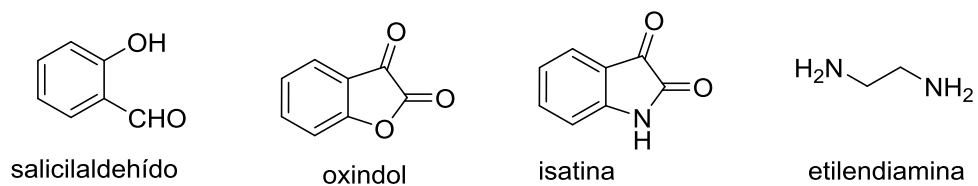
HBED



Base de Schiff

Con los compuestos obtenidos se ha estudiado la capacidad que tienen de formar quelatos estables con metales de transición, en particular, con hierro (III).

Para ello, hemos utilizado como productos de partida tres compuestos: salicilaldehído, isatina y oxindol. Este último se tuvo que preparar a partir de isatina. Y etilendiamina como fuente de nitrógeno en todos los casos.



Objetivos del trabajo experimental

- 1) Síntesis de derivados de ácidos poliaminocarboxílicos a partir de salicilaldehído y etilendiamina.
- 2) Síntesis de oxindol y ligandos relacionados.
- 3) Síntesis de ligandos a partir de isatina.
- 4) Preparación de complejos de hierro (III) de todos los ligandos obtenidos.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

II. ANTECEDENTES

1. LIGANDOS DE TIPO POLIAMINOCARBOXÍLICO

Los ácidos poliaminocarboxílicos (figura 1) tienen la capacidad de formar complejos estables con iones de metales di- y trivalentes solubles en agua. Dichos complejos se utilizan para controlar la solubilidad y precipitación de los iones metálicos en una amplia gama de aplicaciones, en especial, agronómicas.^{1,2}

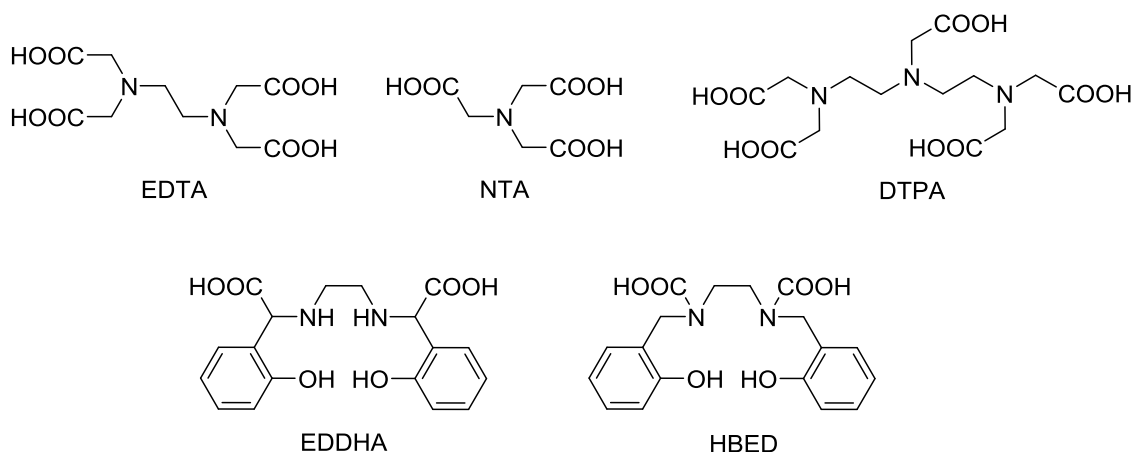


Figura 1. Estructura de varios ácidos poliaminocarboxílicos

Debido a la creciente preocupación sobre el medio ambiente, se ha estudiado extensamente el impacto que producen estos compuestos, sus biotransformaciones y los procesos de mineralización que sufren.

Algunos de los ácidos poliaminocarboxílicos más utilizados son el ácido nitrilotriacético (NTA) y el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). El NTA es fácilmente biodegradable, pero está bajo estudio debido a posibles efectos adversos en la salud.¹ Por otro lado, el EDTA es un agente quelatante muy eficaz pero tiene la desventaja de ser bastante resistente a la degradación biológica, ya sea como ácido libre o como complejo de un metal.³

Otros dos ligandos muy empleados son el EDDHA y el HBED. A continuación, se pasa a comentar las principales características de ambos, ya que son de este tipo de ligandos los que se van a preparar en esta memoria.

¹ Gómez-Gallego, M.; Pellico, D.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Romano, S.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. "Understanding of the Mode of Action of Fe^{III}-EDDHA as Iron Chlorosis Corrector Based on Its Photochemical and Redox Behavior." *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5997-6005.

² Tandy, S.; Bossart, K.; Mueller, R.; Ritschel, J.; Hauser, L.; Schulin, R.; Nowack, B. "Extraction of Heavy Metals from Soils Using Biodegradable Chelating Agents." *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38*, 937-944.

³ Bucheli-Witschel, M.; Egli, T. "Environmental fate and microbial degradation of aminopolycarboxylic acids." *FEMS Microbiol. Rev.* **2001**, *25*, 69-106.

1.1. El EDDHA

El ácido etilendiamino-*N,N'*-bis(2-hidroxifenil)acético (EDDHA) es uno de los agentes quelatantes de hierro más eficaces para el tratamiento de diferentes enfermedades de plantas.⁴ El quelato Fe^{III} -EDDHA (figura 2) es un compuesto prácticamente inerte frente a procesos de transferencia electrónica, ya sea inducida por vía química como por vía fotoquímica. Esto se debe a su bajo potencial de reducción, y por consiguiente, se elimina la fotodegradación como alternativa abiótica para la destrucción del Fe^{III} -EDDHA en el medio ambiente.¹

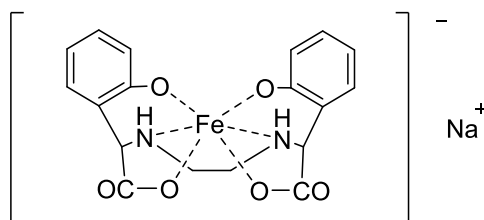


Figura 2. Quelato del EDDHA con hierro (III)

A pesar de su bajo potencial de reducción, este quelato de hierro (III) es uno de los mejores correctores de la clorosis férrica.

La clorosis férrica se define como todo amarilleamiento que sucede en las hojas jóvenes debido a la reducción de la funcionalidad del hierro en la síntesis de clorofilas. El tratamiento y corrección de la clorosis férrica se lleva a cabo mediante el empleo de quelatos sintéticos, de manera que este tipo de quelatos puede llegar a superar el 50% del total de agroquímicos empleados en los cultivos.⁵

El hecho de que sea capaz de corregir el déficit de hierro en las plantas indica que el proceso de reducción biológica se produce de forma eficaz para este complejo (figura 3). Dicho proceso biológico se realiza a través de una enzima quelato reductasa férrica.¹

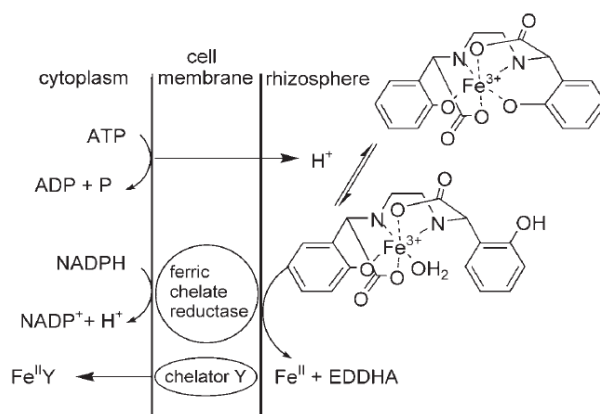


Figura 3. Proceso de reducción biológica del complejo Fe^{III} -EDDHA¹

⁴ Yunta, F.; García-Marco, S.; Lucena, J. J. "Chelating Agents Related to Ethylenediamine Bis(2-hydroxyphenyl)acetic Acid (EDDHA): Synthesis, Characterization, and Equilibrium Studies of the Free Ligands and Their Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , and Fe^{3+} Chelates." *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5412-5421.

⁵ Sierra, M. A.; Gómez-Gallego, M.; Alcázar, R.; Lucena, J. J.; Álvarez, A.; Yunta-Mezquita, F. "Novel method for preparing bis(2-hydroxyaryl)aminoacetic acids using cyanide transfer agents." Patent WO02/00604, **2002**.

El complejo Fe^{III} -EDDHA en su forma octaédrica cerrada $[\text{FeL}]^-$ no es el sustrato de la enzima quelato reductasa férrica. Según Gómez-Gallego y colaboradores¹ la acidificación que se produce en la proximidad de las raíces es lo que favorece que se inserte una molécula de agua y que se adopte una estructura hexacoordinada abierta $[\text{FeHL}]$, en la cual se produce la reducción enzimática.

A pesar del extenso uso de estos quelatos, los quelatos comerciales adolecen de bajo contenido en hierro. La baja riqueza proviene de los procedimientos empleados en la síntesis de los ligandos comerciales, ya que junto con compuestos activos se obtienen isómeros posicionales que no tienen propiedades quelantes y que son difíciles de separar.⁵

1.1.1. Regioisómeros del EDDHA

La posición relativa de los grupos hidroxilo da lugar a la formación de diferentes isómeros, siendo los más comunes el *orto-orto*, el *orto-para* y el *para-para* (figura 4), que son los que se generan mediante los diferentes métodos de obtención.⁶

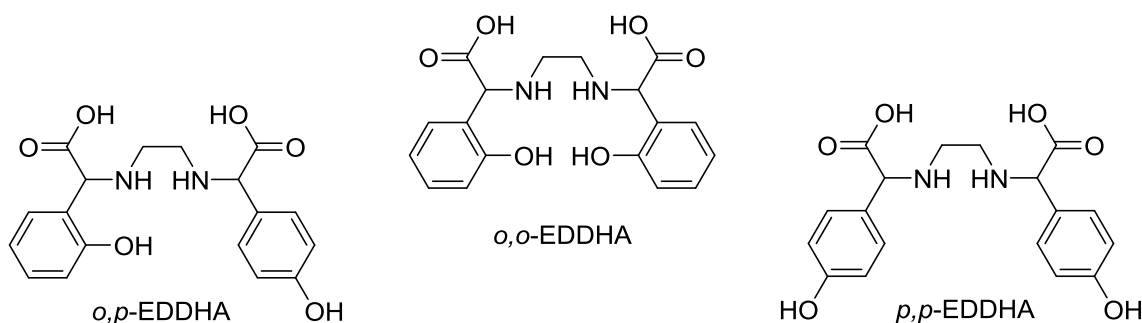


Figura 4. Isómeros estructurales del EDDHA

El isómero *p,p*-EDDHA es aquel en el que ambos anillos de fenilo están sustituidos en *para*. Este compuesto se considera inadecuado para complejar metales para el uso en la agricultura porque, debido a la disposición de los *O* y *N*, el índice de coordinación sería 4.

Otro de ellos, el *o,o*-EDDHA, se caracteriza por que ambos anillos de fenilo están sustituidos en *orto*. Este compuesto es el más favorable para complejar metales, por lo tanto, el más adecuado para el uso como nutriente o fertilizante debido a que la afinidad de complejación hacia el hierro es muy fuerte. El quelato férrico de *o,o*-EDDHA tiene un número de coordinación de 6.

El otro isómero es el *o,p*-EDDHA, en el que uno de los anillos está sustituido en *orto*, mientras que el otro está sustituido en *para*. El quelato férrico de *o,p*-EDDHA muestra un número de coordinación 5 y su afinidad de complejación hacia el hierro es más débil que la del *o,o*-EDDHA. Debido a esto, cantidades bajas de *o,p*-EDDHA han sido aceptadas como una impureza indeseada pero inevitable.

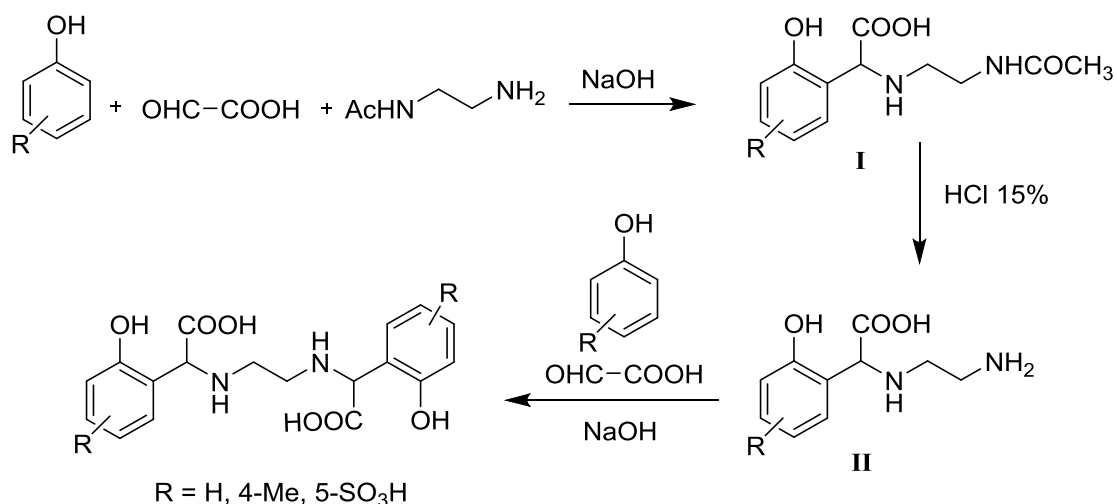
⁶ McKenzie, D.; Lucena, J. J.; Jackson, D. A. "Plan nutrient based on *o,p*-ethylene(bis)hydroxyphenyl glycines." Patent WO2005/095305, 2005.

1.1.2. Métodos de preparación del ligando EDDHA

Existen varios procedimientos para la preparación del EDDHA y otros tipos de ligandos estructuralmente relacionados. Estos procedimientos pueden ser agrupados en dos tipos: los que emplean la reacción de fenoles con ácido glicóxico o glicoxilatos, y los basados en el uso de ácido cianhídrico o derivados del mismo.⁵

a) Método con ácido glicóxico

El primer tipo de procedimiento se basa en la reacción de un fenol, ácido glicóxico (o glicoxalato sódico), monoacetil etilendiamina e hidróxido sódico (esquema 1).



Esquema 1. Esquema general de síntesis de EDDHA y derivados

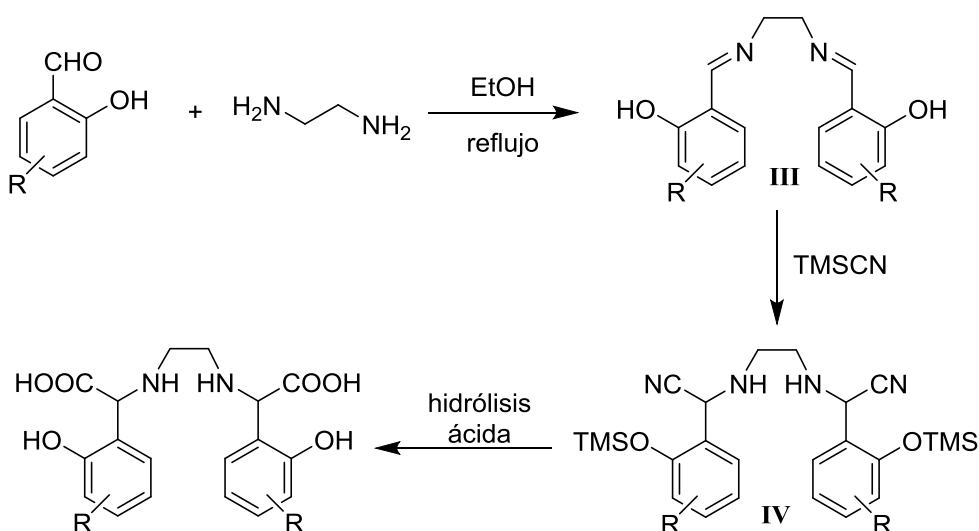
El primer paso es una sustitución aromática electrófila en el fenol, lo cual conduce a una mezcla de productos *orto* y *para*-sustituidos, muy difíciles de separar. A continuación, el aminoácido obtenido **I** se hidroliza en medio ácido para dar **II**, que posteriormente se trata de nuevo con ácido glicóxico, hidróxido sódico y el correspondiente fenol, en las mismas condiciones de la primera etapa obteniéndose EDDHA o alguno de sus derivados sustituidos en el anillo aromático.⁷ Para incrementar el porcentaje del isómero sustituido en *orto* y subsanar los inconvenientes intrínsecos a este método, se han empleado modificaciones como el empleo de catalizadores metálicos durante el proceso.⁸

⁷ Álvarez-Cuevas Figuerola, N. "Method of preparing phenolic amino acids from industrial products." Patent WO2006/045852, 2006.

⁸ Jullien, J. A. L.; Aymard, A. "Nouveau procédé de préparation de l'acide éthylène-diamine-*N,N'*-bis(ortho-hydroxyphénylacétique) et de dérivés de celui-ci." Patent EP 331556, 1989.

b) Método con ácido cianhídrico y derivados

El segundo tipo de procedimiento para la síntesis del EDDHA y sus derivados es el basado en el empleo de HCN.^{6,9} Este método utiliza como precursor una diimina (**III**), obtenida previamente a partir de salicilaldehído y etilendiamina, los cuales reaccionan en proporción molar 2:1 y a reflujo de etanol. La diimina (**III**) es transformada en el correspondiente dinitrilo (**IV**) por reacción con un cianuro. El ligando deseado (EDDHA o derivados) se obtiene finalmente por hidrólisis ácida de los correspondientes aminonitrilos (esquema 2).⁵



Esquema 2. Esquema general de síntesis del EDDHA y derivados

La elevada toxicidad que tiene el HCN líquido y los riesgos que implica tanto su manipulación como su generación *in situ*, son los principales inconvenientes de este método. Una alternativa que evita estos inconvenientes es el empleo de cianuro de trimetilsililo (TMSCN) o cualquier otro reactivo equivalente no generador de HCN en el medio.

La ventaja principal de este método de síntesis frente al primero es la formación exclusiva del isómero *o,o*-EDDHA.

1.2. El HBED

La síntesis del ácido *N,N'*-bis(2-hidroxibencil)etilendiamino-*N,N'*-diacético (HBED) tiene un gran interés debido a su gran utilidad como agente quelatante para el hierro (III) y para otros iones trivalentes.¹⁰

El ligando libre y sus ésteres se han encontrado muy efectivos a la hora de eliminar el hierro en animales. Debido a esto, levantan un gran interés en el tratamiento

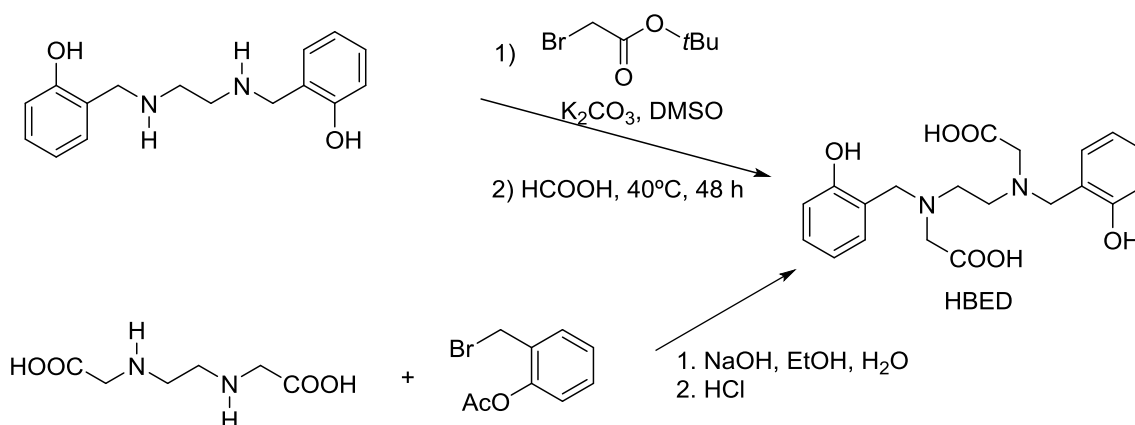
⁹ Nejadi, M.; Moradi, A.; Kalantari, M. "Synthesizing of ethylene diamine dihydroxy phenyl acetic acid by use of formylation technique and characterizations of product by instrumental analyzing." *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 2385-2392.

¹⁰ Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Clarke, E. T. "Synthesis of *N,N'*-di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-*N,N'*-diacetic acid (HBED) and derivatives." *Canadian Journal of Chemistry* **1986**, *64*, 449-456.

de la anemia de Cooley. Los correspondientes quelatos de Ga (III) y In (III) son muy útiles como radiofármacos para la visualización de tumores.¹⁰

Sólo hay dos síntesis publicadas del compuesto HBED. En la primera de ellas se utiliza como producto de partida el compuesto tetrahidrosalen, el cual reacciona con el 2-bromoacetato de *t*-butilo para formar el correspondiente éster, que se hidroliza con un ácido débil como el ácido fórmico en un medio no acuoso, tal y como aparece en la parte superior del esquema 3.¹¹

La segunda síntesis publicada, parte del ácido etilendiamino-*N,N'*-diacético que reacciona con bromuro de *o*-acetoxibencilo en presencia de NaOH, seguido de un procesado ácido (parte inferior del esquema 3).¹² Destacar que en ninguna de las dos referencias están descritas las características espectroscópicas del compuesto.

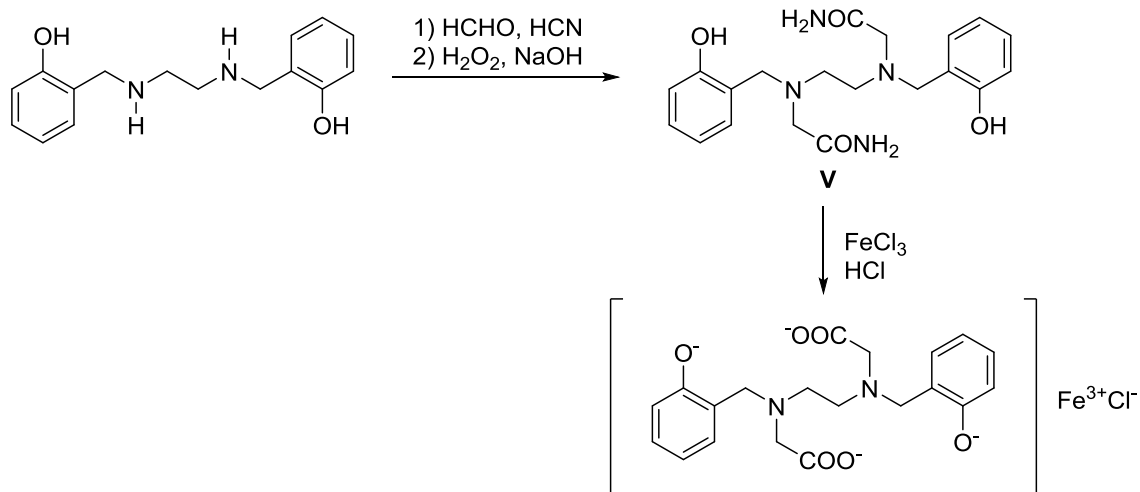


Esquema 3. Diferentes vías para la síntesis del HBED

Hay una aproximación a la síntesis que aunque no llega directamente al ligando, sí a los complejos con distintos metales (esquema 4). También utilizan tetrahidrosalen como producto de partida, pero en este caso lo hacen reaccionar con formaldehído y ácido cianhídrico y así obtienen el diacetónitrilo derivado. No consiguen hidrolizar el grupo nitrilo hasta ácido, pero sí consiguen formar la diamida **V** con peróxido de hidrógeno en medio básico. La diamida tampoco puede ser hidrolizada ni en medio básico ni en medio ácido, pero se consigue el complejo de hierro del carboxilato correspondiente al tratar la diamida **V** con una sal de hierro en presencia de ácido clorhídrico.¹⁰

¹¹ Mckearin, J. "Method for the manufacture of N,N'-bis(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-N,N'-diacetic acid and its mono-cationic salts." Patent WO01/46114, 2001.

¹² L'Eplattenier, F.; Murase, I.; Martell, A. E. "New Multidentate Ligands. VI. Chelating Tendencies of N,N'-Di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-N,N'-diacetic Acid." Contribution from the Department of Chemistry, Illinois Institute of Technology, 1966.



Esquema 4. Síntesis del complejo de HBED con hierro

2. LIGANDOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF DE ISATINA

Otros ligandos aromáticos polidentados que se pueden utilizar para formar complejos con metales de transición son los derivados de la isatina.¹³

2.1. La isatina

La isatina (1*H*-indol-2,3-diona, figura 5a) se aisló por primera vez a principios del siglo XIX como producto de la oxidación del índigo (figura 5b), que es un colorante azul oscuro de uso textil. En la naturaleza, se ha aislado después en plantas del género *Isatis*, *Calanthe discolor* y *Couroupita guianensis*. También se ha encontrado como componente del alquitrán de hulla y de la secreción de la glándula parótida en sapos del género *Bufo*. En humanos, se ha aislado como un producto del metabolismo de la adrenalina.¹⁴

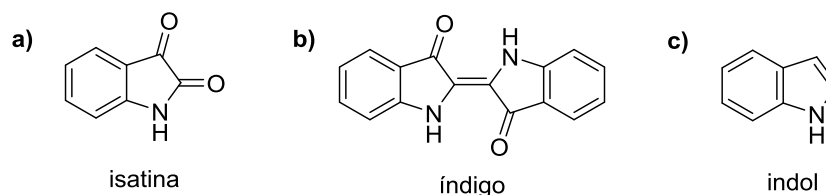


Figura 5. Estructura de a) isatina; b) índigo; c) indol

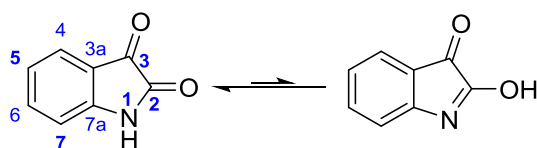
¹³ Sharma, V. K.; Srivastava, A.; Srivastava, S. "Synthetic, structural and antifungal studies of coordination compounds of Ru(III), Rh(III) and Ir(III) with tetradentate Schiff bases." *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 917-928.

¹⁴ da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. "The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999." *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273-324.

La isatina tiene esqueleto de indol (figura 5c) con un grupo cetona y un grupo de γ -lactama. Esto la hace un sustrato muy versátil a la hora de sintetizar una gran variedad de compuestos heterocíclicos con gran importancia biológica como índoles, pirrolidinas, quinoleínas, β -lactamas, 2-oxindoles, etc.¹⁵

Es una materia prima muy útil para la síntesis de fármacos. A partir de ella se han desarrollado metodologías de síntesis estereoselectivas para la obtención de derivados con diferentes actividades biológicas como anticonvulsionantes, antimicrobianos, antitumorales, antivirales, anti-VIH y antituberculosos.¹⁵

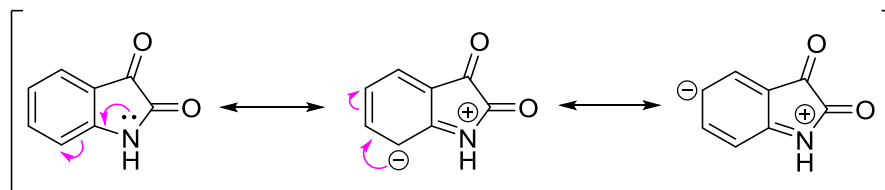
La isatina posee dos estructuras tautoméricas, siendo predominante la forma dicarbonílica (esquema 5).



Esquema 5. Tautómeros de la isatina

2.2. Reactividad de la isatina

La isatina presenta una gran versatilidad al poder actuar como nucleófilo y electrófilo. Actúa como nucleófilo en la posición del nitrógeno, debido al par de electrones no compartidos, y en las posiciones 5 y 7 del anillo aromático (esquema 6). Como posiciones electrofílicas tiene los carbonos de los grupos carbonilo en posición 2 y 3. Otras reacciones que puede sufrir esta molécula son reducciones quimioselectivas, oxidaciones, espiro-anelaciones, etc.¹⁴



Esquema 6. Estructuras resonantes de la isatina

Dentro de las reacciones que implican la sustitución del nitrógeno de la isatina las más importantes son: la *N*-alquilación, *N*-arilación, *N*-acilación, *N*-sulfonación, *N*-halogenación y la obtención de *N*-metilnamino derivados.¹⁴

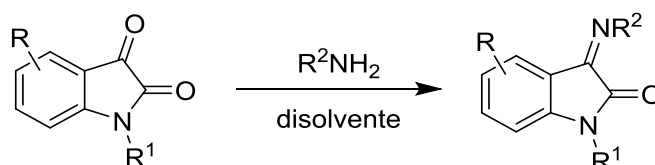
La isatina y sus derivados pueden sufrir ataque nucleofílico tanto en posición C3 como en la posición C2. Estos dos grupos carbonilo no son coplanares y se evidencia una mayor reactividad del carbonilo C3 frente al carbonilo C2.¹⁶ El C3 es más electrófilo al ser carbonilo de cetona, frente a C2 que es de amida. No obstante, la

¹⁵ Singh, G. S.; Desta, Z. Y. "Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks." *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155.

¹⁶ Banerji, J.; Lai, T. K.; Basak, B.; Neuman, A.; Prangé, T.; Chatterjee, A. "A novel route to anticonvulsant imesatins and an approach to cryptolepine, the alkaloid from *Cryptolepis* Sp." *Indian Journal of Chemistry*, **2005**, *44B*, 426-429.

quimioselectividad de estas reacciones depende de la naturaleza del nucleófilo, de la naturaleza de los sustituyentes unidos al esqueleto de la isatina (en especial los unidos al nitrógeno), así como de la temperatura y del disolvente empleado.¹⁴

La aplicación más útil e interesante de la isatina en síntesis orgánica viene dada por la alta reactividad del grupo carbonilo en C3, el cual, además es un centro proquiral. De todas las adiciones nucleofílicas que se producen sobre el carbonilo C3 de la isatina y sus derivados, nos centramos en aquellas que emplean especies nitrogenadas como agentes nucleófilos (esquema 7). Entre dichos agentes destacan las aminas, hidrazinas, semicarbazidas y tiosemicarbazidas, que pueden reaccionar en ausencia de catalizador y a baja temperatura para formar iminas¹⁷, hidrazonas¹⁸, semicarbazonas¹⁹ y tiosemicarbazonas²⁰ respectivamente.



R¹ = alquilo, acilo, bencilo, etc.

R² = alquilo, halogenos, OR⁴ (R⁴ = Me, Et), ciano, etc.

R³ = arilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, NH₂, RNH,
R(CO)NH, R(CS)NH

Esquema 7. Esquema general de reacción de derivados de isatina con aminas

Las isatin-3-iminas sufren reacciones de adición alquil-radicalarias, de Mannich, adición de reactivos de Grignard y reacciones de aza-Friedel-Crafts, con pirroles e índoles, para dar 3-amino-2-oxindoles 3-sustituidos. Un método de preparación de estas iminas sería mediante alilación y propargilación, bajo la influencia de catalizadores de zinc e indio, en medio acuoso.²¹

Otros métodos para la síntesis de 3-amino-2-oxindoles 3-sustituidos incluyen la adición intermolecular de radicales alquilo, mediante el empleo de trietilboranos, sobre *N*-metilisatin-3-hidrazonas/iminas²² y la adición de reactivos de Grignard sobre isatin-3-iminas quirales *N*-protegidas (esquema 8).²³

¹⁷ Piccirilli, R. M.; Popp, F. D. "Reaction of isatin with cycloalkylamines." *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 671-673.

¹⁸ Sridhar, S. K.; Pandeya, S. N.; Stables, J. P.; Ramesh, A. "Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives." *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *16*, 129.

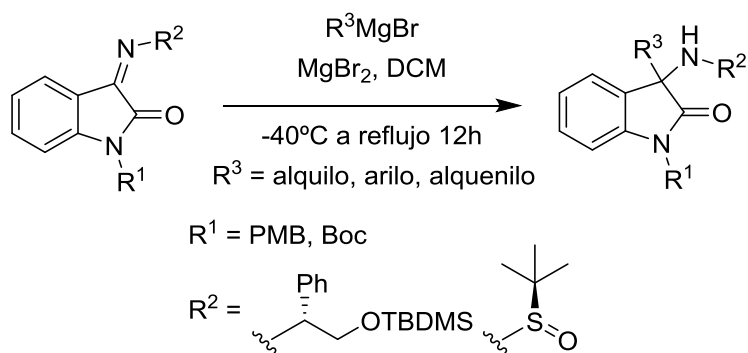
¹⁹ Pandeya, S. N.; Raja, A. S. "Synthesis of isatin semicarbazones as novel anticonvulsants - role of hydrogen bonding." *J. Pharm. Sci.* **2002**, *5*, 266-271.

²⁰ Pervez, H.; Igbal, M. S.; Choudhary, M. Y.; Khan, K. M. "Synthesis of some N4-substituted isatin-3-thiosemicarbazones." *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 1178-1186.

²¹ Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. "Indium-Promoted Allylation Reaction of Imino-Isatins in Aqueous Media: Synthesis of Quaternary 3-Aminooxindoles." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2845-2848.

²² Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. "Triethylborane-induced intermolecular radical addition to ketimines." *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3324-3327.

²³ Lesma, G.; Landoni, N.; Pilati, T.; Sacchetti, A.; Silvani, A. "Grignard Addition to Imines Derived from Isatine: A Method for the Asymmetric Synthesis of Quaternary 3-Aminooxindoles." *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4537-4541.



Esquema 8. Esquema de reacción de adición sobre isatin-3-imina

Muchos sustratos obtenidos a partir de 3-iminoisatinas, como 3-diazoisatinas, 3-aminoisatinas y 3-isotiocianatoisatinas, son empleados para la síntesis de espirooxindoles (figura 6).¹⁵ Este tipo de reacciones ha levantado un gran interés para muchos investigadores en el área de la medicina y de la síntesis orgánica, ya que dichos motivos estructurales están presentes en muchos productos naturales.²⁴

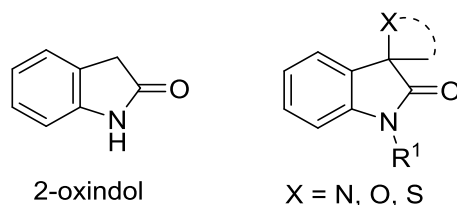


Figura 6. 2-oxindol y derivados

En muchos casos, una simple reacción del espiro-oxindol formado inicialmente, sirve para alcanzar una amplia variedad de derivados con diferente funcionalidad (figura 7).¹⁵

La síntesis de espirociclos siempre ha sido complicada para los químicos orgánicos. La tensión estérica debida a la presencia del espirocarbono induce con facilidad reordenamientos que pueden dar lugar a diferentes compuestos cíclicos.

Las reacciones de isatina con amoniaco, 1,2-diaminas y 1,3-diaminas proporcionan espiro-azaheterociclos de 5 o 6 miembros. Bergman y colaboradores²⁵ han investigado las reacciones de isatina con 1,2- y 1,3-diaminas que proporcionan 2-oxindoles espiro fusionados.

²⁴ Badillo, J. J.; Hanhan, N. V.; Franz, A. K. "Enantioselective synthesis of substituted oxindoles and spirooxindoles with applications in drug discovery." *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2010**, *13*, 758-776.

²⁵ Bergman, J.; Stalhandske, C.; Vallberg, H. "Studies of the reaction between indole-2,3-diones (isatins) and secondary aliphatic amines." *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 753-759.

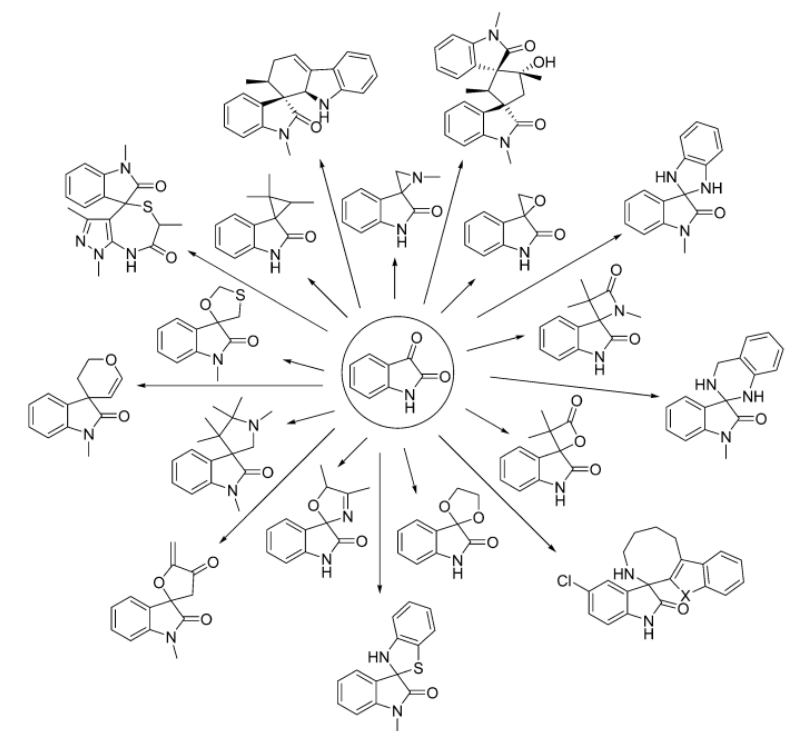
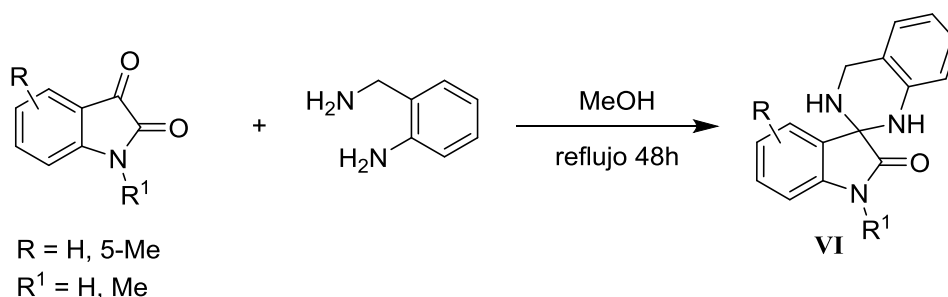


Figura 7. Algunos espirociclos derivados de la isatina

2.3. Algunos ejemplos de síntesis de espirociclos a partir de aminas

La reacción de un derivado de isatina, o la propia isatina, con 2-aminobencilamina en metanol a temperatura ambiente lleva a la formación del espirociclo **VI** (esquema 9).²⁶

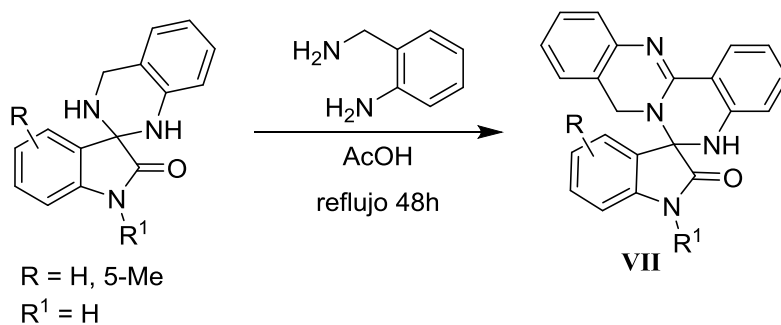


Esquema 9. Reacción de la isatina con 2-aminobencilamina.

La condensación de la isatina con 2-aminobencilamina también se puede llevar a cabo utilizando ácido acético como disolvente. A partir del producto obtenido, y haciéndolo reaccionar de nuevo con 2-aminobencilamina en ácido acético, se obtiene el producto **VII** (esquema 10).²⁷

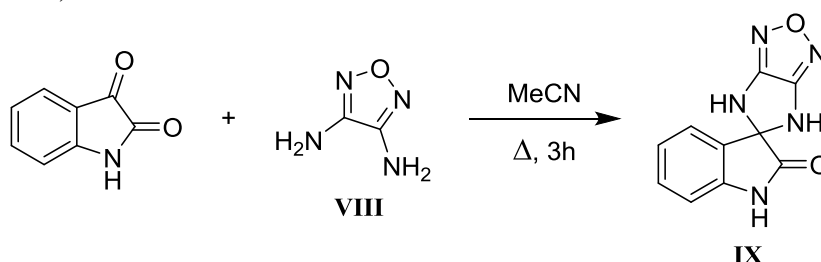
²⁶ Bergman, J.; Engqvist, R.; Stalhandsk, C.; Wallberg, H. "Studies of the reactions between indole-2,3-diones (isatins) and 2-aminobenzylamine." *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1033.

²⁷ Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. J. "Novel mammalian cell cycle inhibitors, spirotryprostatins A and B, produced by *Aspergillus fumigatus*, which inhibit mammalian cell cycle at G2/M phase." *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 12651.



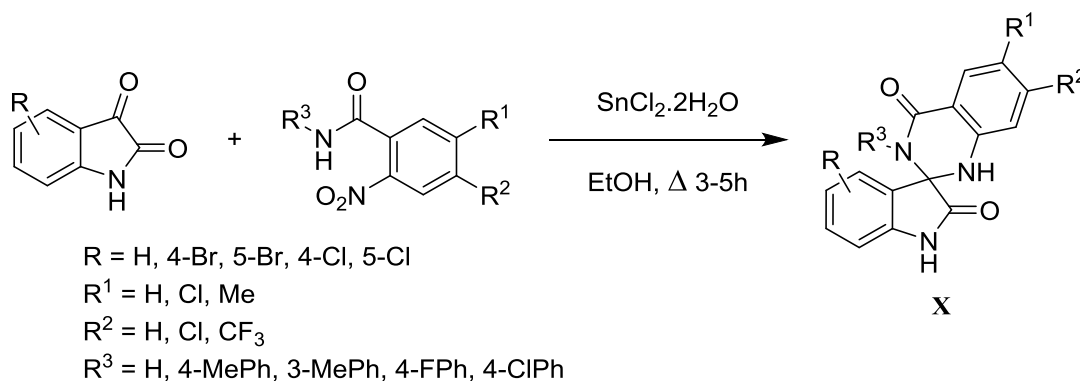
Esquema 10. Reacción de derivados del oxindol con 2-aminobencilamina

La ciclocondensación de la isatina con una 1,2-diamina heterocíclica (**VIII**) a reflujo en acetonitrilo lleva a la obtención del correspondiente amino-oxindol **IX** (esquema 11).²⁸



Esquema 11. Reacción de la isatina con 3,4-diaminofurazano

La reacción de las isatinas con 2-nitrobenzamidias en presencia de cloruro de estaño (II) conduce a la formación del compuesto **X** (esquema 12).²⁹ El estaño (II) actúa como un agente reductor para la transformación del grupo nitro en un grupo amina, mientras que el estaño (IV) es un buen activador del grupo carbonilo C3 de la isatina.



Esquema 12. Reacción de derivados de isatina con 2-nitrobenzamidias y cloruro de estaño (II)

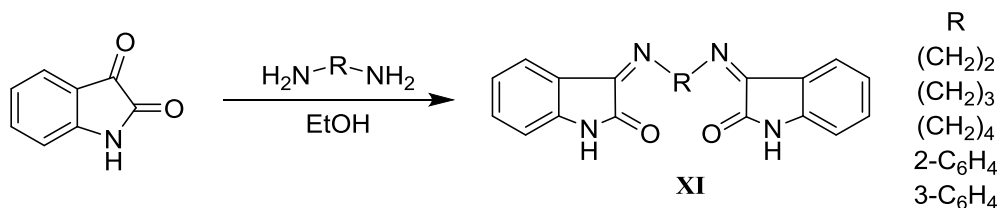
²⁸ Gurevich, P. G.; Sattarova, L. F.; Petrovskiy, A. S.; Frolova, N. A.; Strunin, B. P.; Musin, R. Z. *Chem. Heterocycl. Compd. (New York, NY, U. S.)* **2010**, *46*, 1527.

²⁹ Hu, Y.; Wang, M.-M.; Chen, H.; Shi, D.-Q. "Efficient and convenient synthesis of spiroindolinone-quinazolines induced by stannous chloride." *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9342-9346.

2.4. Ligandos derivados de bases de Schiff

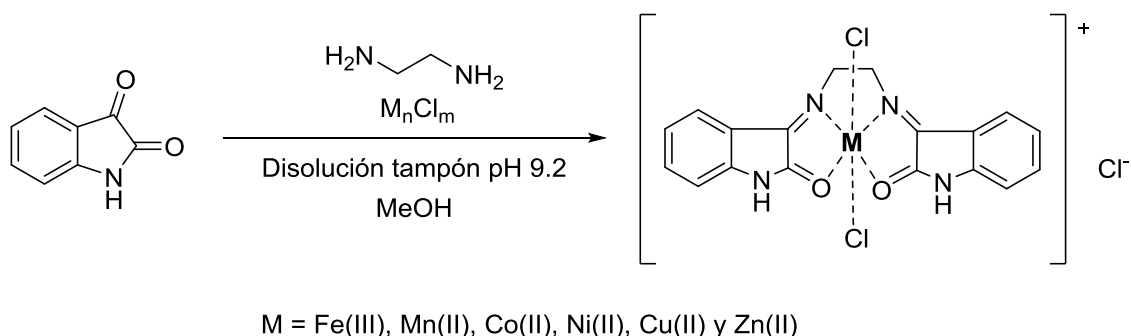
En los últimos años, se ha levantado un mayor interés en la síntesis y la caracterización de complejos de metales de transición que contienen bases de Schiff como ligandos, debido a su importancia como catalizadores en muchas reacciones.^{30,31} Los complejos con bases de Schiff tetradentadas de isatina tienen un amplio abanico de aplicaciones biológicas, como antibacterianos, antivirales, antimaláricos, antitumorales, anti-inflamatorios, etc.¹³

La reacción de la isatina con diaminas en etanol conduce a la formación de diferentes bases de Schiff **XI** (esquema 13).^{13,32}



Esquema 13. Reacciones de la isatina con diaminas

Según describen Rafat y colaboradores³³, la isatina reacciona con etilendiamina para dar la correspondiente base de Schiff, empleando metanol como disolvente. En este caso, también describen un método para obtener los complejos de diferentes metales utilizando una base de Schiff (esquema 14).



Esquema 14. Formación del complejo con la base de Schiff

³⁰ Chatterjee, D.; Mitra, A.; Roy, C. "Homogeneous catalysis of C-H bond activation by a novel ruthenium(III)-complex." *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **2000**, *70*, 147-151.

³¹ Karvembu, R.; Natarajan, K. "Synthesis and spectral studies of binuclear ruthenium(II) carbonyl complexes containing bis(β -diketone) and their applications." *Polyhedron* **2002**, *21*, 219.

³² Sah, R.; Kumari, S.; Kumar, A. "Synthesis and Characterization of Complexes of Tin(IV) and Zirconium(IV) with Tetradentate Ligands (ONNO)." *Asian Journal of Chemistry* **2011**, *23*, 3158-3160.

³³ Rafat, F.; Siddiqi, K. S.; Siddiqi, M.Y. "Synthesis and Characterization of Complexes of Isatin Schiff Base." *Polish J. Chem.* **2005**, *79*, 663-670.

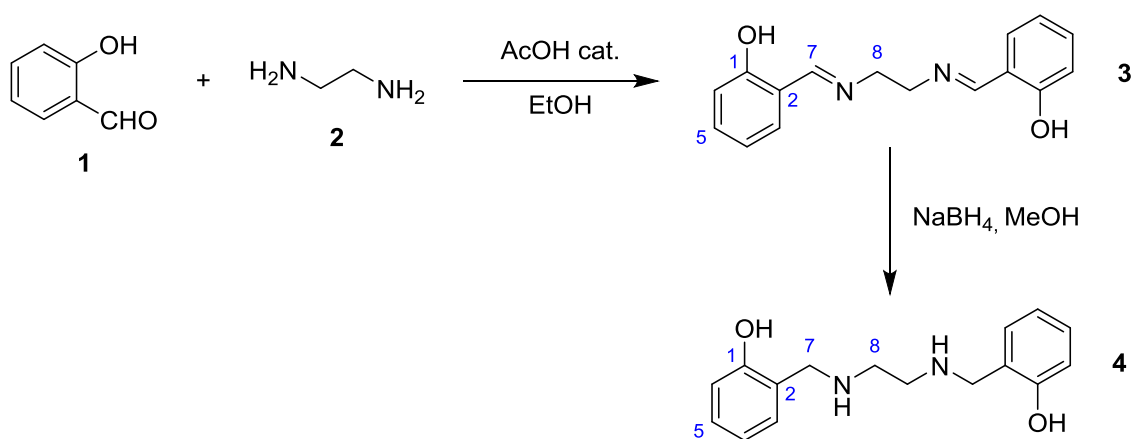
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. REACCIONES A PARTIR DE SALICILALDEHÍDO

1.1. Síntesis de tetrahidrosalen (4)

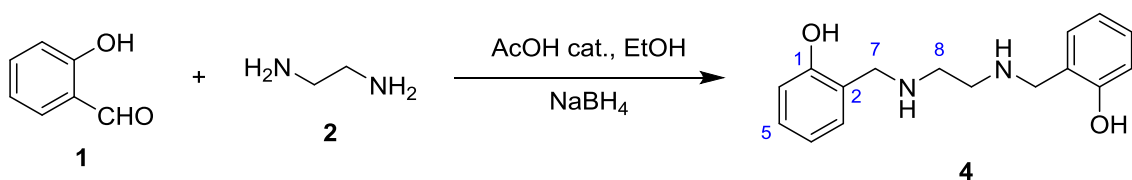
Para la obtención de tetrahidrosalen (4) primero se probó una síntesis en dos pasos (esquema 15), la cual estaba descrita por Carradori y colaboradores³⁴. En el primer paso, el carbono del aldehído sufre un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la amina formándose una diimina (salen, 3) y eliminándose agua. El segundo paso es la reducción de la diimina (3) con borohidruro sódico para la obtención del tetrahidrosalen (4).



Esquema 15. Síntesis de tetrahidrosalen (4) en dos pasos

En ambas etapas se obtuvieron rendimientos muy bajos, 17 y 21%, respectivamente. El bajo rendimiento de la primera etapa se debió a que durante el procesado se utilizó acetato de etilo frío para lavar los cristales, y éste disolvió parcialmente dichos cristales. Aunque se intentó recuperar el producto lavando el filtrado con ácido clorhídrico y salmuera, la presencia de agua hizo que la diimina se descompusiera de nuevo en los productos de partida.

Debido a esto, se llevó a cabo la síntesis del tetrahidrosalen (4) en un solo paso (esquema 16), y se obtuvo un alto rendimiento del 93%.



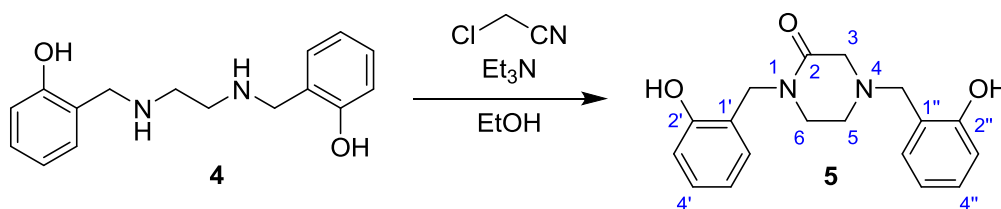
Esquema 16. Síntesis de tetrahidrosalen (4) en un solo paso

³⁴ Carradori, S.; De Monte, C.; D'Ascenzio, M.; Secci, D.; Celik, G.; Ceruso, M.; Vullo, D.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. "Salen and tetrahydrosalen derivatives act as effective inhibitors of the tumor-associated carbonic anhydrase XII—A new scaffold for designing isoform-selective inhibitors." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 6759-6763.

En el espectro de RMN-¹H de **4** se observan las señales más características a 4.01 y 2.86 ppm. Se trata de dos singletes correspondientes a los H7 y H8, respectivamente.³⁵ En el espectro de RMN-¹³C se observan claramente las señales correspondientes a los CH₂ de los carbonos 7 y 8 a 52.60 y 47.82 ppm, respectivamente. Además, gracias al espectro de DEPT-135 se asignan las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C1 (157.96 ppm) y C2 (122.18 ppm). Los datos obtenidos en los espectros se corresponden con los descritos por el autor.³⁴

1.2. Reacciones de tetrahidrosalen (**4**) con cloroacetnitrilo

Con el objetivo de introducir grupos de cianometilo sobre las aminas para sintetizar un compuesto similar al HBED, se hizo reaccionar el tetrahidrosalen (**4**) con cloroacetnitrilo siguiendo las condiciones de reacción descritas por Granier y Guilard³⁶ (esquema 17). Inesperadamente, como producto de esta reacción se obtuvo **5** con un rendimiento del 39%. Este compuesto sólo aparece mencionado una vez como producto no deseado en la síntesis de derivados de HBED, pero no están descritas sus características espectroscópicas.¹⁰



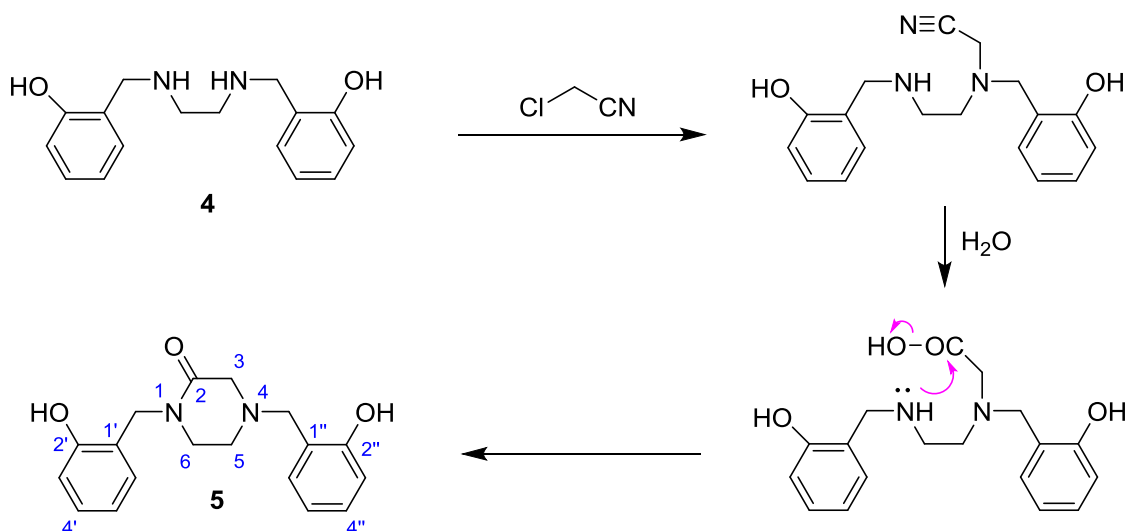
Esquema 17. Reacción de tetrahidrosalen (**4**) con cloroacetnitrilo y obtención de **5**

En el espectro de IR se observa la señal característica a 1626 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo de lactama. En el espectro de RMN-¹H se pueden observar tres singletes que se corresponden con los protones de ArCH₂NCO (4.47 ppm), ArCH₂N (3.76 ppm) y H3 (3.35 ppm). También se observan dos tripletes que pertenecen a los H5 (2.76) y H6 (3.51 ppm) con *J* de 5.5 Hz. En el espectro de RMN-¹³C y con ayuda del espectro de DEPT-135 se asigna la señal correspondiente al carbonilo C2 (167.96 ppm). Ambos espectros también permiten deducir que la señal a 119.81 ppm, son dos señales solapadas (C1' o C1'' y C5' o C5'') que se ven como una sola con mayor intensidad que el resto.

Se propone el siguiente mecanismo de formación de **5** (esquema 18). Primero se produce un primer ataque de uno de los nitrógenos al cloroacetnitrilo. La presencia de agua en el medio provoca que el grupo ciano se hidrolice a ácido, haciendo que ese carbono sea mejor electrófilo que el del cloroacetnitrilo y que se produzca la ciclación con el segundo nitrógeno.

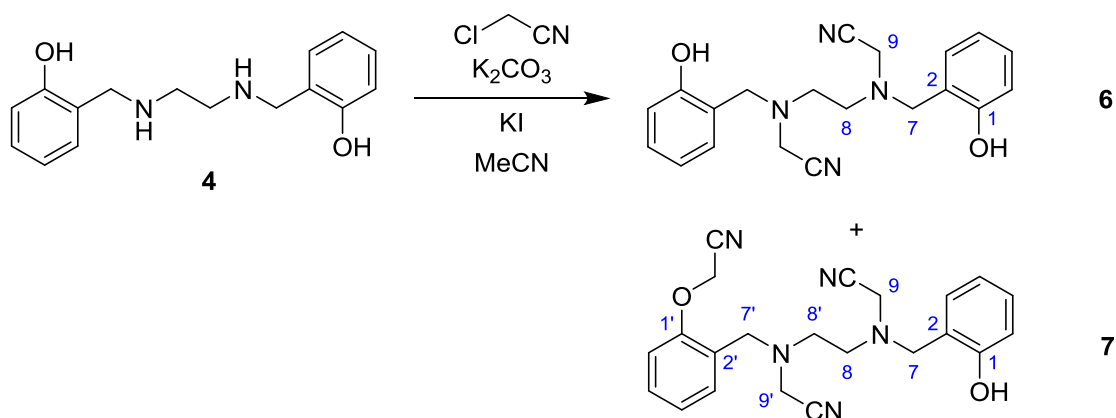
³⁵ La numeración de las diferentes moléculas no es sistemática para facilitar la comparación de las señales características de cada compuesto.

³⁶ Granier, C.; Guilard, R. "First Unequivocal Synthesis of 1 or 8-*N*-Monosubstituted 1,4,8,12-Tetraazacyclopentadecane." *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1197-1208.



Esquema 18. Esquema de formación de **5**

Debido a esto, se siguió otro procedimiento, eliminando el agua de las condiciones de reacción, para la obtención de **6** (esquema 19). Se emplea carbonato de potasio y como disolvente acetonitrilo anhidro, además se emplea yoduro de potasio como catalizador.



Esquema 19. Reacción de tetrahidrosalen (**4**) con cloroacetonitrilo y obtención de **6** y **7**

Con este procedimiento, se obtiene **6** junto con **7** con rendimientos del 37 y 22%, respectivamente. No es una reacción selectiva, ya que se observó por CCF cómo empezaba a formarse el compuesto **7** cuando aún no se había consumido todo el producto de partida. Las posiciones nucleófilas del tetrahidrosalen (**4**) atacan al carbono unido a cloro del acetonitrilo, por sustitución nucleófila.

❖ Compuesto **6**

En el espectro de RMN-¹H se encuentran tres señales características a 3.88 (s), 3.58 (s) y 2.89 (s), correspondiente a los protones H7, H8 y H9, respectivamente. En el espectro de RMN-¹³C y con ayuda del espectro de DEPT-135 se asigna el carbono cuaternario del grupo ciano a 113.45 ppm.

❖ Compuesto 7

Las señales los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de este compuesto se han asignado con la ayuda de los espectros bidimensionales COSY, HMBC Y HSQC.

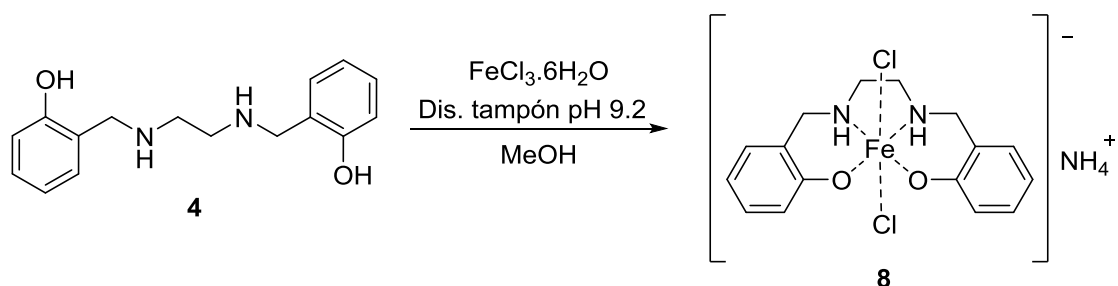
En el espectro de RMN-¹H se observan las señales de los cinco singletes correspondientes a los protones del grupo -OCH₂CN (4.78 ppm), H7 y H7' a 3.79 y 3.78 ppm, H9 (3.56 ppm) y H9' (3.46 ppm). Además, también aparecen dos multipletes a 2.91 y 2.86 ppm que corresponden con los protones H8 y H8'. En el espectro de RMN-¹³C se observan los tres carbonos cuaternarios de los grupos ciano a 115.08, 114.46 y 113.92 ppm.

1.3. Síntesis de los complejos de Fe(III), 8 y 9, con ligandos aromáticos polidentados

Ambas reacciones se han llevado a cabo mediante el procedimiento descrito por Rafat y colaboradores³³. En este método, se hace reaccionar el ligando con cloruro de hierro (III) en metanol, y se mantiene a pH 9.2 con una disolución tampón.

❖ Compuesto 8

Se propone **8** como estructura posible para el complejo formado a partir del tetrahidrosalen (**4**) (esquema 20). Se consigue cristalizar el complejo, pero los datos de IR no se corresponden con los descritos en bibliografía.³⁷ Los cristales obtenidos no tienen el tamaño suficiente para una correcta medida de rayos X, por lo que queda pendiente de una nueva cristalización.



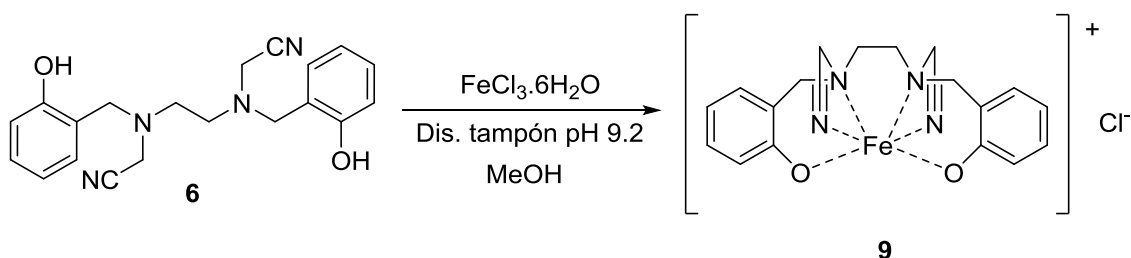
Esquema 20. Síntesis del complejo **8**

❖ Compuesto 9

Se propone **9** como estructura posible para el complejo formado a partir de **5** (esquema 21). No se encuentran referencias de IR para este quelato. Existe una patente donde describen el UV de un compuesto similar, el cual en vez de tener una cadena

³⁷ Sow, M. M.; Diouf, O.; Gaye, M.; Sall, A. S.; Pérez-Lourido, P.; Valencia-Matarranz, L.; Castro, G.; Caneschi, A.; Sorace, L. "Synthesis, spectral characterization and X-ray crystal structure of Fe(III) and Co(III) complexes with an acyclic Schiff base ligand." *Inorganica Chimica Acta* **2013**, *406*, 171-175.

alifática con dos carbonos, posee tres.³⁸ Para poder determinar su estructura se intentó cristalizar para hacer una medida de rayos X, pero de nuevo los cristales iniciales obtenidos no tienen la suficiente calidad. Quedan pendientes de un nuevo intento de cristalización.



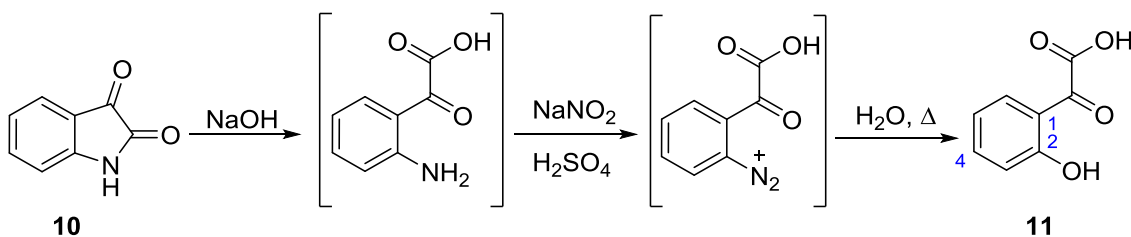
Esquema 21. Síntesis del complejo 9

2. REACCIONES A PARTIR DE ISATINA

2.1. Obtención del oxindol (12)

La obtención del oxindol (**12**) se ha llevado a cabo a partir de isatina (**10**). En primer lugar, se obtiene el compuesto **11** con un rendimiento del 94% (esquema 22).³⁹

La preparación de **11** comprende la hidrólisis de la lactama, produciéndose la apertura del ciclo. Por reacción con el nitrito sódico en medio ácido, la amina se transforma en una sal de diazonio, la cual es muy inestable y será sustituida por un grupo hidroxilo en presencia de agua. Ninguno de los intermedios de reacción se aísla, ya que todo transcurre “one pot”.



Esquema 22. Síntesis de **11** a partir de isatina

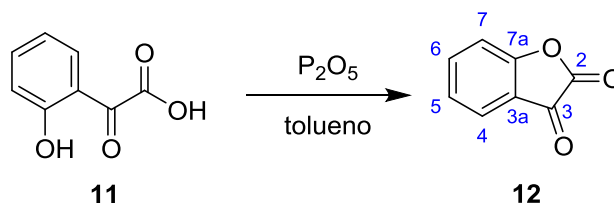
En el espectro de RMN-¹H de **11** se observan las señales a 8.27 (dd), 7.65 (ddd), 7.09 (dd), 7.03 (ddd) ppm correspondientes a los protones H6, H4, H3 y H5, respectivamente.

Siguiendo el procedimiento descrito por Albertshofer y colaboradores³⁹, el compuesto **11** se puso a reaccionar con pentóxido de fósforo, el cual actúa como

³⁸ Gaudette, R. R.; Scanlon, P. M.; Ohlson, J. L. “*N,N'*-di(*o*-hydroxybenzyl)-1,3-propanediamine-*N,N'*-diacetonitrile.” Canadian Patent C07C 121/80, **1980**.

³⁹ Albertshofer, K.; Tan, B.; Barbas III, C. F. “Assembly of Spirooxindole Derivatives Containing Four Consecutive Stereocenters via Organocatalytic Michael-Henry Cascade Reactions.” *Organic Letters* **2012**, *14*, 1834-1837.

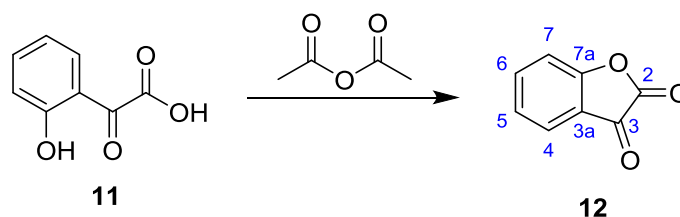
deshidratante, a reflujo en tolueno (esquema 23). En estas condiciones se produce la ciclación por condensación intramolecular del ácido y el alcohol, obteniéndose la lactona **12** con un rendimiento del 67%.



Esquema 23. Síntesis del oxindol (**12**) con óxido de fósforo(V)

En el espectro de IR para este compuesto se observan dos señales características a 1733 y 1617 cm^{-1} que corresponden a los carbonilos de lactona y cetona, respectivamente. En el espectro de RMN- ^{13}C y con ayuda del espectro de DEPT-135 se asignan las señales correspondientes a los carbonilos C3 (177.16 ppm) y C2 (155.97 ppm). También se identifican los dos carbonos cuaternarios que unen ambos ciclos, C7a (163.73 ppm) y C3a (119.01).

Otro método es el descrito por Matuszczak⁴⁰, en el cual se utiliza anhídrido acético como agente de lactonización (esquema 24) y se obtiene **12**, con un rendimiento del 72%. En este caso, el anhídrido acético actúa también como disolvente.



Esquema 24. Síntesis del oxindol (**12**) con anhídrido acético

2.2. Síntesis de ligandos a partir del oxindol (**12**)

Empleando el oxindol (**12**) como producto de partida, se intentó la síntesis de la diimina **XII** (figura 8).

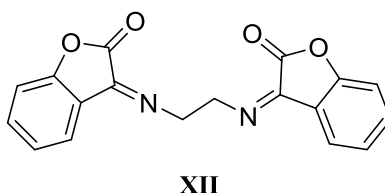
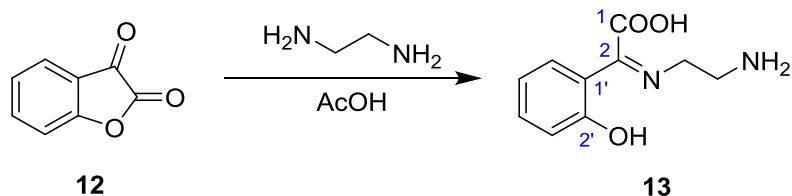


Figura 8. Diimina derivada de oxindol

⁴⁰ Matuszczak, B. Linear and Cyclic N-Acyl-e-arylglucines III [1]. "Synthesis and Chemiluminescence Studies of Naphthol and Phenanthrol Amidoalkylation Products." *Monatshefte für Chemie* **1997**, 128, 945-951.

La reacción, teóricamente, se basa en el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la amina sobre el C3 del oxindol (**12**) y la formación de la diimina **XII**.⁴¹

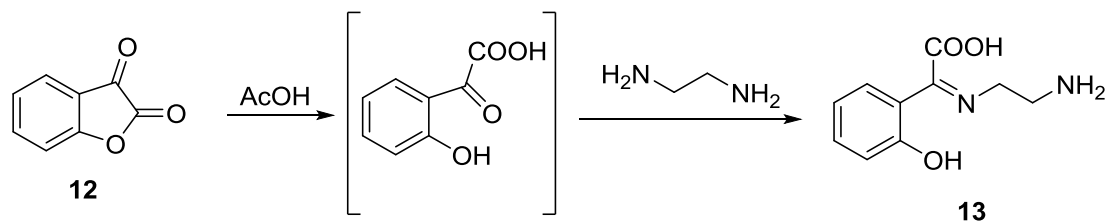
Los resultados del experimento no fueron los esperados, debido a que se obtuvo **13** (esquema 25), en lugar de **XII**, con un rendimiento del 64%.



Esquema 25. Obtención de **13** a partir de oxindol (**12**)

En el espectro de IR se observan dos bandas típicas del ácido, a 3218 cm^{-1} una banda ancha debida a la tensión del enlace O-H y a 1681 cm^{-1} un pico estrecho debido a la tensión del enlace C=O. En el espectro de RMN-¹H se pueden observar dos señales a 3.94 (t) y 3.52 (m) ppm correspondientes a los protones de los grupos =NCH₂ y CH₂NH₂, respectivamente. En el espectro de RMN-¹³C se observa una señal a 163.93 ppm, que pertenece al carbonilo del ácido, y la señal del carbono cuaternario C2 a 157.70 ppm.

La formación de **13** puede ser explicada a través de las siguientes reacciones: apertura de la lactona y formación de la monoimina, tal y como aparece en el esquema 26.

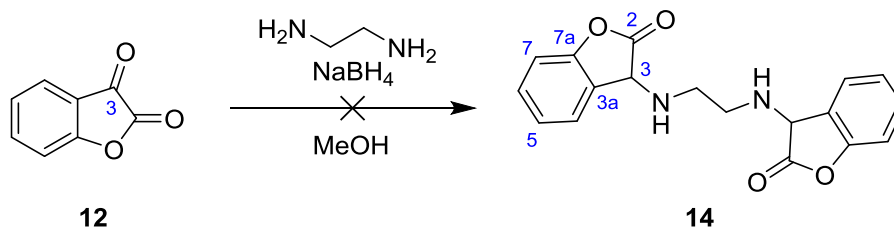


Esquema 26. Intermedio propuesto para la formación de **13**

Tras los resultados infructuosos obtenidos con este procedimiento, se ensayó la reacción del compuesto **12** con la etilendiamina y su posterior reducción, en un mismo paso, para obtener la imina **XII** reducida **14** (esquema 27).⁴²

⁴¹ Feiler, L.; Ruch, T.; Wallquist, O.; Nesvadba, P. "Benzofuran-2-one." Patent WO00/53597, September, **2000**.

⁴² Balsells, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. "Achiral Tetrahyrosalen Ligands for the Synthesis of C₂-Symmetric Titanium Complexes: A Structure and Diastereoselectivity Study." *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5568-5574.

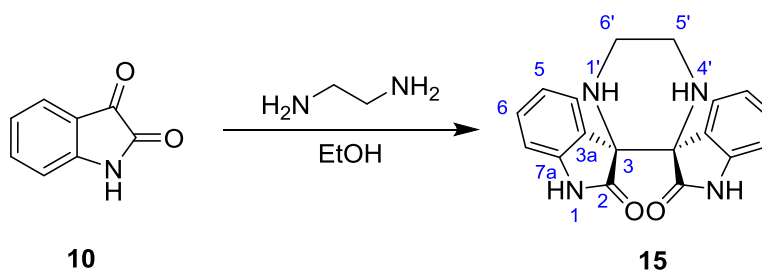


Esquema 27. Esquema de reacción del intento de síntesis de **14**

La reacción no fue tal y como se esperaba, ya que los espectros de RMN-¹H muestran la descomposición del producto de partida.

2.3. Síntesis de la diimina **16**

También se intentó preparar una diimina análoga a **XII** pero derivada de isatina. Para sintetizar este compuesto, se hizo reaccionar la isatina con etilendiamina en una proporción 1:2 empleando como disolvente el etanol. Sin embargo, cuando se estudiaron las características espectroscópicas del compuesto obtenido, no coincidían con las descritas para la diimina **16**.³³ En su lugar, habíamos obtenido el compuesto espiránico **15** (esquema 28).



Esquema 28. Síntesis de **15** a partir de isatina (**10**) y etilendiamina

La caracterización del compuesto **15** fue complicada, ya que es un compuesto nuevo no descrito con una estructura espiránica pentacíclica. En primer lugar se analizó su espectro de masas con la técnica de ionización de electrospray y la masa obtenida (321.1352) concuerda con una fórmula molecular $C_{18}H_{17}N_4O_2$ del ión $[M+H]^+$. El espectro IR presenta la señal característica de la tensión del enlace C=O a 1710 cm^{-1} . Las señales los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de este compuesto se han asignado con la ayuda de los espectros bidimensionales COSY, HMBC Y HSQC. En el espectro de RMN-¹H se observan dos dobletes a 4.03 y 2.85 ppm, con J de 9.2 Hz, que se corresponden con los protones H5'a y H5'b, respectivamente. Estos protones son equivalentes en desplazamiento químico a H6', debido al plano de simetría que posee la molécula. Las señales de los protones del anillo aromático mantienen el patrón tanto en desplazamiento químico como en acoplamiento a las de la isatina. Se obtienen las señales a 7.35 (d, H4), 7.10 (td, H6), 6.92 (td, H5) y 6.64 (d, H7), ligeramente más apantalladas, lo cual puede deberse al disolvente deuterado empleado en cada caso.

En el espectro de RMN-¹³C se aprecia la señal correspondiente al carbonilo de amida a 176.46 ppm, desapareciendo la señal del carbonilo de cetona de la isatina. Ese carbono (C3) aparece ahora a 60.96 ppm; y la señal correspondiente al grupo CH₂ de los dos carbonos equivalentes C5' y C6' resuena a 38.11 ppm. No hay diferencia

significativa en el desplazamiento químico de los carbonos del anillo aromático, respecto a los de la isatina, excepto en el C3a (141.69 ppm) que se desapantalla, y el C7a (127.69 ppm) que se apantalla.

Para confirmar la estructura, se cristalizó el compuesto en metanol. Los cristales obtenidos tuvieron la calidad suficiente para hacer una medida de RX. En la figura 9 se observa la estructura obtenida mediante RX, la cual coincide con la propuesta a partir de los diferentes espectros de resonancia magnética nuclear. También se puede observar el modelo tridimensional diseñado en ChemBio3D en la figura 10.

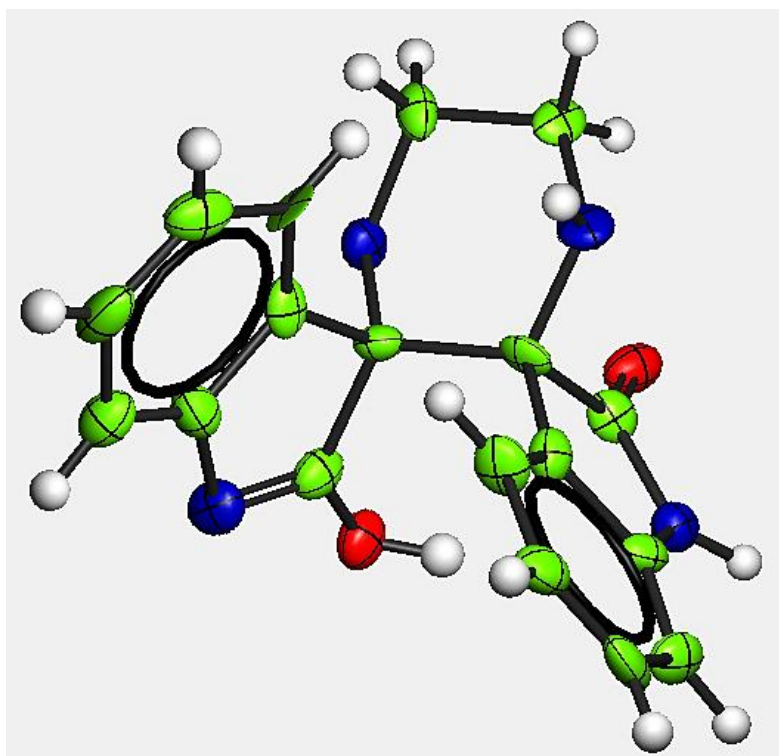


Figura 9. Estructura obtenida por RX para el compuesto **15**

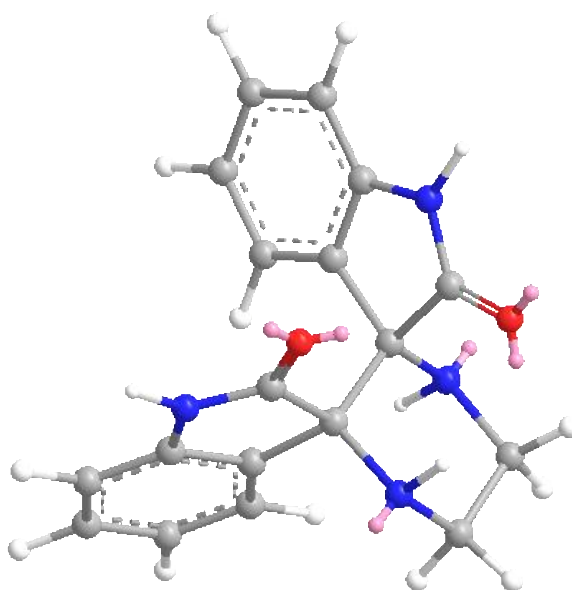
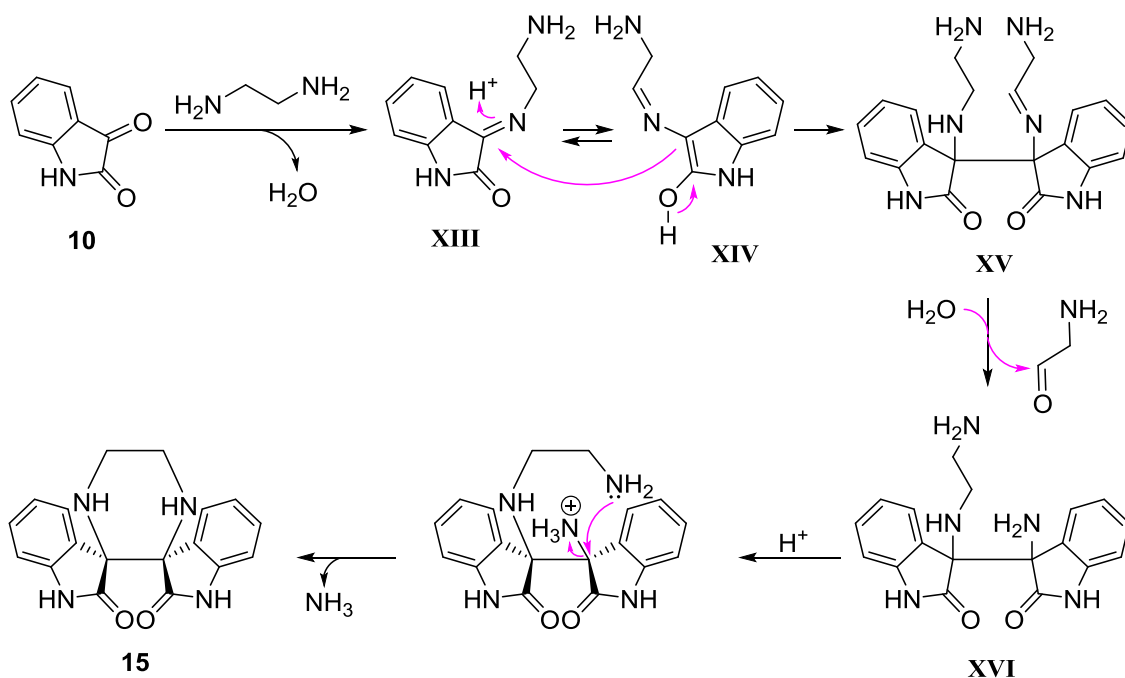


Figura 10. Estructura de **15** diseñada en ChemBio3D

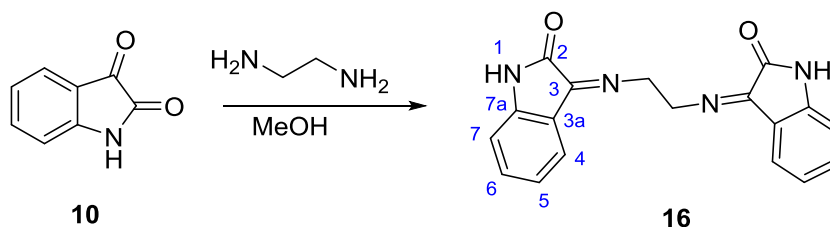
El mecanismo propuesto para la formación de este nuevo compuesto se muestra en el esquema 29.



Esquema 29. Propuesta de mecanismo para la obtención de **15** a partir de isatina (**10**)

Se produce un primer ataque al carbono C3 por parte de la amina, mediante una sustitución nucleofílica, y se forma la monoimina **XIII**. Dicha monoimina posee dos tautómeros, **XIII** y **XIV**. El tautómero **XIV** reacciona con el tautómero **XIII** mediante un ataque nucleofílico formándose **XV**. El agua desprendida en el primer paso revierte la formación de la imina, obteniendo el dimero **XVI** con una amina primaria. Dicha amina primaria se protona y se convierte en amoniaco, un buen grupo saliente. Por último, se produce un ataque nucleofílico por parte de la amina alifática sobre el carbono espiránico que contiene el grupo NH_3^+ , y se obtiene **15**.

Como sospechamos, tal y como se ha visto en el esquema del mecanismo, es el exceso de etilendiamina el responsable de la obtención de este producto. Por lo que se repite la reacción en proporción 1:0.5 eq, en este caso si se obtiene la diimina **16** (esquema 30).³³



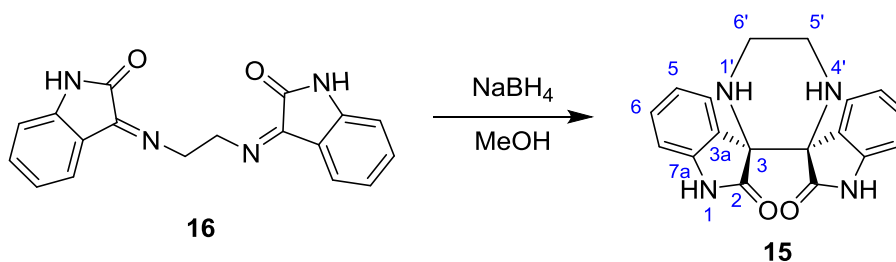
Esquema 30. Síntesis de la diimina **16** a partir de isatina (**10**)

En esta reacción se parte de la isatina (**10**) y se obtiene la diimina **16** con un rendimiento del 66%. La estructura del compuesto se confirmó mediante el espectro de

RMN-¹H cuyas señales coincidían con los datos aportados por los autores. En dicho espectro se observa el pico esperado a 4.45 (s) ppm, el cual se corresponde con los protones del grupo =NCH₂.

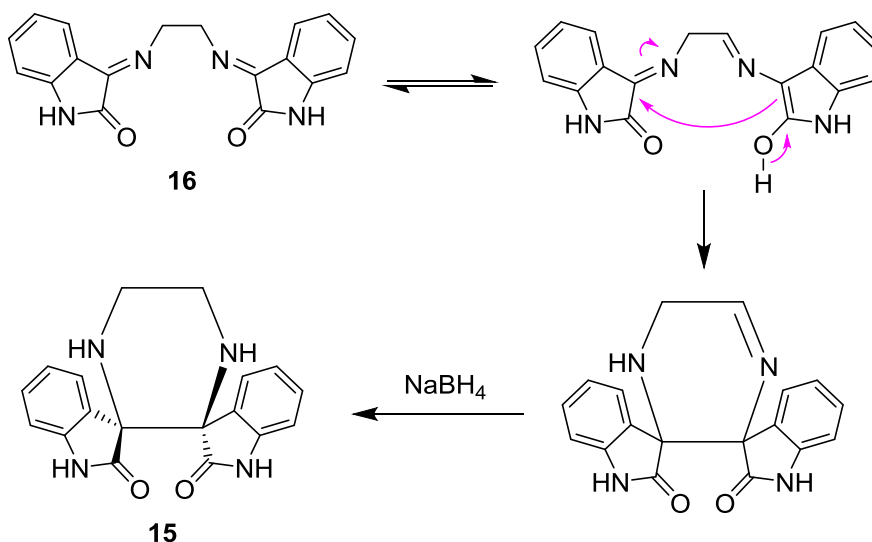
❖ Reducción de **16** con NaBH₄ y obtención de **15**

La reducción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Carradori y colaboradores³⁴ (esquema 31). Se buscaba la obtención de la correspondiente diamina, sin embargo, se obtuvo **15**.



Esquema 31. Síntesis de **15** por reacción de **16** con NaBH₄

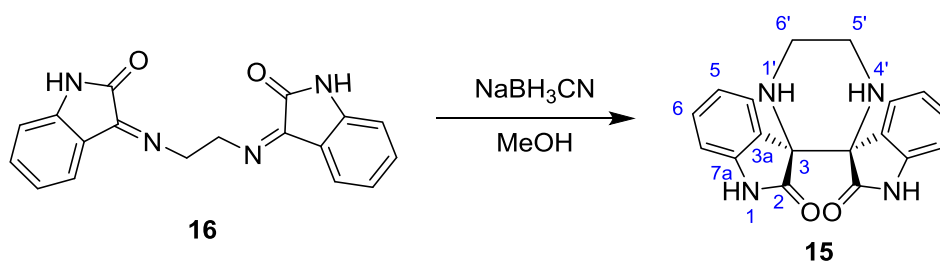
El mecanismo propuesto para esta reacción es similar al propuesto para la otra reacción, la diferencia se encuentra en que en este caso el ataque nucleófilo se produce intramolecularmente (esquema 32), se dan ambos tautómeros dentro de la misma molécula. Además, la formación de la imina no se revierte, es reducida a amina por el reductor NaBH₄.



Esquema 32. Mecanismo propuesto para obtención de **15** a partir de **16**

❖ Reducción de **16** con NaBH₃CN y obtención de **15**

Debido a que mediante el empleo como reductor de NaBH₄ no se obtuvieron los resultados esperados, se pasó a utilizar un reductor más suave (NaBH₃CN, esquema 33).

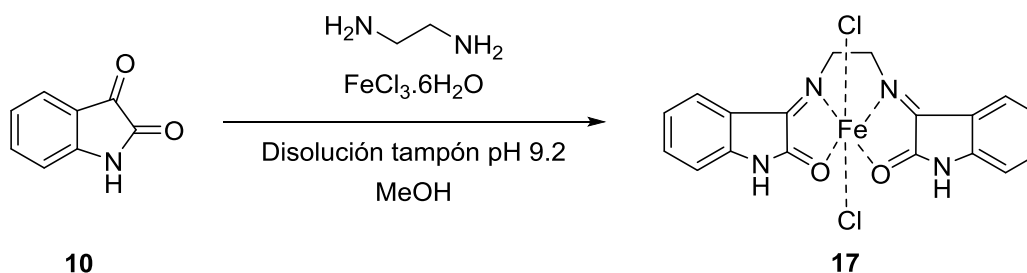


Esquema 33. Reacción de **16** con NaBH_3CN y obtención de **15**

Se obtuvo de nuevo **15**, con un rendimiento del 15%. Esto nos indica que se produce el mismo mecanismo independientemente de la fuerza del reductor. Por lo tanto, el mecanismo que se propone para esta reacción coincide con el expuesto para la reacción anterior.

2.4. Síntesis del complejo **17**

Los mismos autores que preparan el ligando **16**, Rafat y colaboradores³³, proponen unas condiciones para la obtención de un complejo que tenga como quelato el compuesto **16**, sin necesidad de aislarlo (esquema 34).



Esquema 34. Síntesis del complejo **17** a partir de isatina (**10**)

Esta reacción parte también de la reacción de la isatina (**10**) con etilendiamina. A continuación se adiciona el cloruro de hierro (III) y la disolución tampón, la cual mantiene el pH favorable para que se forme el complejo. Se obtiene **17** con un rendimiento del 18%.

En el espectro de IR se confirma que el compuesto se ha obtenido correctamente debido a las señales a 3362 (ν N-H), 1723 (ν C=O) y 1619 (ν C=N) cm^{-1} , las cuales coinciden con las aportadas por los autores.³³

IV. EXPERIMENTAL

1. MÉTODOS GENERALES

❖ Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 operando a 300 MHz para ^1H RMN y a 75 MHz para ^{13}C RMN, utilizando diferentes disolventes deuterados: cloroformo (CDCl_3), metanol (MeOD) y dimetilsulfoxido (DMSO). Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), dc (doble cuadruplete), ta (triplete ancho), tc (triple cuadruplete). El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT 135.

❖ Espectrometría de IR

Los espectros de IR se efectuaron con un espectrómetro Bruker Alpha en pastilla de KBr y en película usando un módulo ATR-platino de reflexión simple.

❖ Cromatografía

Cromatografía en capa fina

Para la cromatografía en capa fina, se emplearon placas de gel de sílice DC-Fertigfolien ALUGRAM[®]Xtra SIL G/UV₂₅₄ con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Los eluyentes empleados se indican en cada caso y las proporciones indican relación volumen-volumen. La visualización de las manchas se consiguió por exposición de la placa a la luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRÓN A/70) o por inmersión en una disolución de permanganato potásico y posterior revelado por calentamiento. Todas las reacciones se monitorizaron por CCF hasta desaparición del reactivo limitante.

Cromatografía en columna

La separación y purificación de los productos obtenidos se lleva a cabo mediante cromatografía en columna a presión, utilizando gel de sílice SDS 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.035 y 0.07 mm y con una presión de 0.1 Kg/cm². Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican relación volumen-volumen. Los disolventes utilizados se purifican mediante destilación y la elución se realiza en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina.

❖ Modelos tridimensionales

Los cálculos para la representación de las conformaciones de mínima energía se realizaron con el software ChemBio3D ultra versión 14.0 de la empresa CambridgeSoft, subsidiaria de PerkinElmer, Inc.

❖ Espectrometría de masas

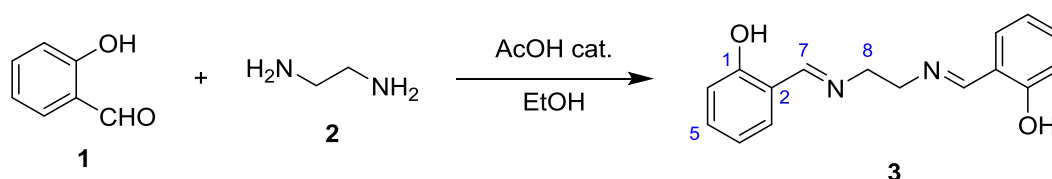
Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un Cromatógrafo de Líquidos de Ultra Resolución ACQUITY UPLC (Waters) acoplado a Espectrómetro de Masas de alta resolución cuadrupolo-tiempo de vuelo Xevo QToF (Waters) equipado con fuentes de ionización ESI y APCI e interfase para análisis directo de muestras sólidas y líquidas (ASAP). Como eluyente se empleó la mezcla AQ: ACN (50:50, 0.1% ácido fórmico).

❖ Difracción de rayos X

Para la elucidación de la estructura de un compuesto se utilizó un difractorómetro BRUKER AXS SMART APEX con tubo de radiación de Molibdeno, con posibilidad de incorporación de tubo de radiación de Cobre. Al difractorómetro se encuentra acoplado un sistema de baja temperatura HEAT KRYOFLEX. El equipo posee un colimador MONOCAP.

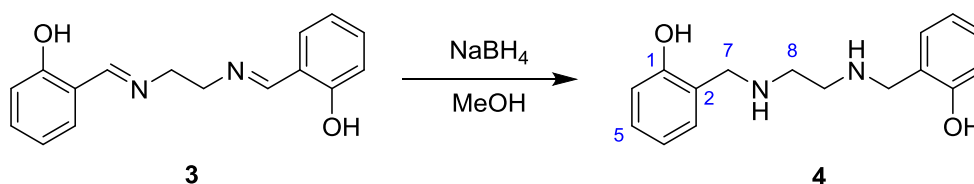
2. REACCIONES A PARTIR DE SALICILALDEHÍDO

2.1 Síntesis de salen (3)



Se adiciona gota a gota etilendiamina (80 μ L, 1.2 mmol, 1 eq) a una disolución de salicilaldehído (0.26 mL, 2.4 mmol, 2 eq) en EtOH (15 mL). Se añade a la mezcla una cantidad catalítica de ácido acético (14 μ L, 0.24 mmol, 0.2 eq) y se deja a reflujo durante 5.5 h. Se enfría la mezcla en un baño de hielo. Los cristales obtenidos se filtran a vacío y se lavan con acetato de etilo y hexano previamente enfriados. Se obtiene **3** como cristales amarillos (53 mg, 0.2 mmol, 17%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 13.21 (s, 1H, OH), 8.39 (s, 1H, H7), 7.32 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H, H5), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H3), 6.97 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H6), 6.88 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H4), 3.97 (s, 2H, H8).

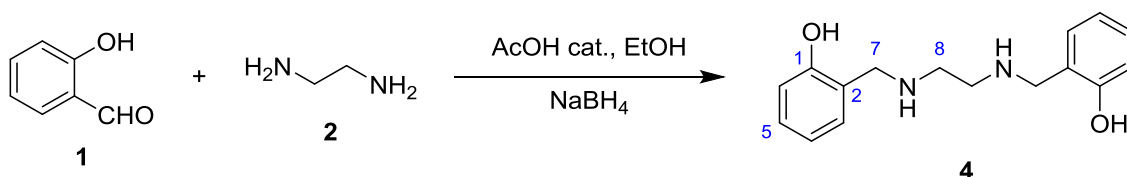
2.2 Reducción de salen (3) para la obtención de tetrahidrosalen (4)



Se disuelve **3** (53 mg, 0.2 mmol, 1 eq) y NaBH₄ (20 mg, 0.4 mmol, 2 eq) en MeOH (20 mL). Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación. Se vierte la disolución en agua con hielo (10 mL). Los cristales resultantes se

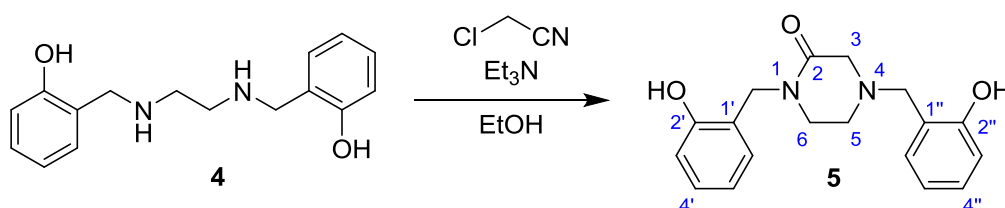
filtran a vacío y se lavan con agua fría. Se obtiene **4** como cristales blancos (11 mg, 0.04 mmol, 21%). IR $\nu_{\text{máx}}$ 3288, 2912, 2854, 2833, 2564, 1607, 1461, 1259 y 753 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H5), 7.00 (da, $J = 7.5$ Hz, 1H, H3), 6.86 (da, $J = 7.7$ Hz, 1H, H6), 6.81 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H4), 4.01 (s, 2H, H7), 2.86 (s, 2H, H8); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157.96 (C, C1), 128.90 (CH, C5)*, 128.49 (CH, C3)*, 122.18 (C, C2), 119.24 (CH, C4), 116.40 (CH, C6), 52.60 (CH_2 , C7), 47.82 (CH_2 , C8). *Señales intercambiables.

2.3 Síntesis de tetrahidrosalen (**4**) desde salicilaldehído (**1**) en un solo paso



Se añade gota a gota etilendiamina (0.14 mL, 2 mmol, 1 eq) a una disolución de salicilaldehído (0.43 mL, 4 mmol, 2 eq) en EtOH (15 mL). Se adiciona una cantidad catalítica de ácido acético (23 μL , 0.4 mmol, 0.2 eq) y se deja a reflujo durante 6h. Una vez transcurrido dicho tiempo se enfría a temperatura ambiente y se adiciona NaBH_4 (160 mg, 4 mmol, 2 eq) en pequeñas porciones antes de que aparezca un precipitado amarillo. Cuando la disolución se vuelve incolora (30 min.) se vierte sobre agua con hielo (10 mL). El precipitado resultante se filtra y se lava con agua fría y hexano frío. Se obtiene **4** como un precipitado blanco (504 mg, 1.85 mmol, 93%).

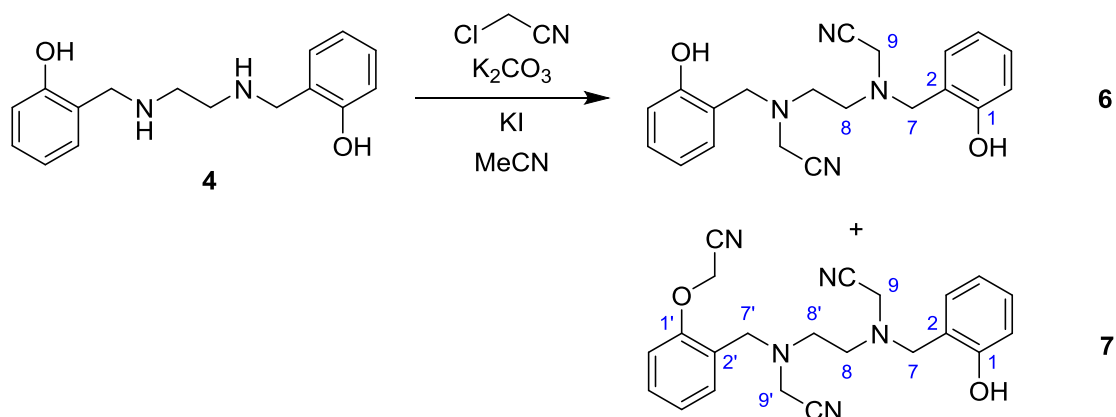
2.4. Obtención de **5** por reacción de **4** con cloroacetnitrilo, empleando trietilamina como base



Se disuelve **4** (100 mg, 0.37 mmol, 1 eq), cloroacetnitrilo (0.1 mL, 1.52 mmol, 4.1 eq) y trietilamina (0.11 mL, 0.78 mmol, 2.1 eq) en EtOH (5 mL). Se deja a reflujo durante 24h. Una vez transcurrido dicho tiempo se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se redisuelve el crudo en CH_2Cl_2 (10 mL) y se lava esta fase orgánica con agua (5 mL) y salmuera (5 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO_4 y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (con gradiente de polaridad desde CH_2Cl_2 a $\text{AcOEt-CH}_2\text{Cl}_2$ 1:4), obteniendo **5** como un sólido naranja (45 mg, 0.14 mmol, 39%). IR $\nu_{\text{máx}}$ 3400, 2942, 2854, 2716, 1626, 1490, 1252 y 767 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (sa, 1H, OH), 9.37 (s, 1H, OH), 7.31 – 7.21 (m, 2H, H6', H6''), 7.11 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H, H3'), 7.05 – 6.95 (m, 2H, H4', H3''), 6.91 – 6.80 (m, 3H, H4'', H5', H5''), 4.47 (s, 2H, ArCH_2NCO), 3.76 (s, 2H, ArCH_2N), 3.51 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, H6), 3.35 (s, 2H, H3), 2.76

(t, $J = 5.5$ Hz, 2H, H5).; RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167.96 (C, C2), 157.06 (C, C2'), 156.14 (C, C2''), 131.30 (CH, C6'), 130.68 (CH, C6''), 129.59 (CH, C4'), 129.10 (CH, C4''), 121.01 (C, C1'), 119.81 (C, C1''), 119.81 (CH, C5'), 119.52 (CH, C5''), 117.89 (CH, C3'), 116.41 (CH, C3''), 60.06 (CH_2 , ArCH_2N), 56.08 (CH_2 , C5), 48.11 (CH_2 , C3), 47.85 (CH_2 , C6), 45.96 (CH_2 , ArCH_2NCO). Todas las señales respectivamente nombrados con ' y '' pueden ser intercambiables.

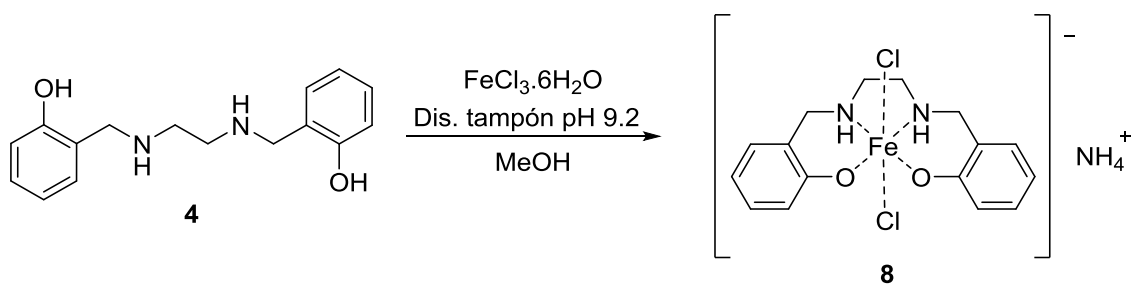
2.5. Reacción de tetrahidrosalen (4) con cloroacetitrilo para la obtención de (6) y (7), utilizando carbonato de potasio como base



A una disolución de **4** (100 mg, 0.37 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (5 mL) se le añade cloroacetitrilo (0.2 mL, 2.96 mmol, 8 eq), carbonato de potasio (210 mg, 1.47 mmol, 4 eq) y yoduro de potasio (120 mg, 0.73 mmol, 2 eq) y se calienta a 75°C durante 18 h. Tras enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (15 mL) a la mezcla de reacción y se extrae con éter dietílico (3 x 10 mL). Se lava la fase orgánica con salmuera (10 mL), se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (con polaridad hexano-éter 3:5). El compuesto **6** eluye como un aceite amarillo (47 mg, 0.14 mmol, 37%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (sa, 1H, OH), 7.27 (ddd, $J = 7.7, 7.3, 1.7$ Hz, 1H, H5), 7.13 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H3), 6.94 – 6.88 (m, 2H, H6, H4), 3.88 (s, 2H, H7), 3.58 (s, 2H, H9), 2.89 (s, 2H, H8). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.30 (C, C1), 130.25 (CH, C5)*, 129.99 (CH, C3)*, 120.62 (CH, C4), 120.08 (C, C2), 116.80 (CH, C6), 113.45 (C, CN), 57.01 (CH_2 , C7), 49.84 (CH_2 , C8), 41.01 (CH_2 , C9). *Señales intercambiables

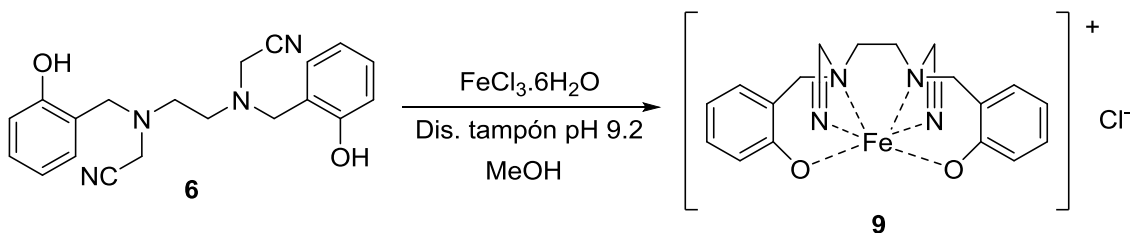
El compuesto **7** eluye como un aceite naranja (32 mg, 0.08 mmol, 22%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H, OH), 7.39 (m, 2H, H3', H5'), 7.25 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H5), 7.14-7.08 (m, 2H, H4', H3), 6.97 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, H6'), 6.89-6.83 (m, 2H, H4, H6), 4.78 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CN}$), 3.79 (s, 2H, H7)*, 3.78 (s, 2H, H7')*, 3.56 (s, 2H, H9), 3.46 (s, 2H, H9'), 2.91 (m, 2H, H8)[#], 2.86 (m, 2H, H8')[#]. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.67 (C, C1), 155.09 (C, C1'), 132.21 (CH, C5'), 130.08 (CH, C3)*, 130.00 (CH, C3')*, 129.85 (CH, C5), 124.80 (C, C2'), 122.97 (CH, C4'), 120.25 (C, C2), 120.08 (CH, C4), 116.51 (CH, C6), 115.08 (C, CN), 114.46 (C, CN), 113.92 (C, CN), 111.67 (CH, C6'), 55.37 (CH_2 , C7), 53.46 (CH_2 , $-\text{OCH}_2\text{CN}$), 53.17 (CH_2 , C7'), 50.40 (CH_2 , C8'), 49.86 (CH_2 , C8), 41.16 (CH_2 , C9)[#], 41.10 (CH_2 , C9')[#]. [#],*Señales intercambiables.

2.6. Síntesis del complejo **8** mediante la reacción de **4** con cloruro de hierro (III)



Se disuelve **4** (1.84 g, 6.76 mmol, 1 eq) junto con $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.83 g, 6.76 mmol, 1 eq) en MeOH (70 mL) y se le añade una disolución tampón a pH 9.2 (6.8 mL). La disolución tampón se preparó mezclando NH_4Cl (1.34 g) y NH_3 (1.89 mL), enrasando con agua destilada en un matraz aforado hasta 250 mL. La mezcla se deja a reflujo durante 18 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 120 h a 5°C . El precipitado obtenido se filtra a vacío. Se obtiene **8** como un precipitado rojizo (81 mg, 0.25 mmol, 4%). IR $\nu_{\text{máx}}$ 3331, 1617, 1045, 860, 688 y 480 cm^{-1} .

2.7. Síntesis del complejo **9** mediante la reacción de **6** con cloruro de hierro (III)

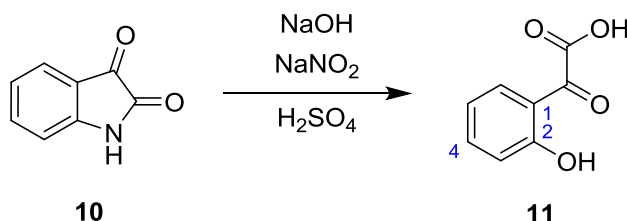


Se disuelve **6** (372 mg, 1.06 mmol, 1 eq) junto con $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.29 g, 1.06 mmol, 1 eq) en MeOH (10 mL) y se le añade una disolución tampón a pH 9.2 (1.1 mL), la cual se prepara igual que en el apartado anterior. La mezcla se deja a reflujo durante 18 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 24 h a 5°C . El precipitado obtenido se filtra a vacío. Se obtiene **9** como un precipitado morado oscuro (11 mg, 0.03 mmol, 3%). IR $\nu_{\text{máx}}$ 3390, 3063, 2948, 1663, 1594, 1480, 1453, 1282 y 768 cm^{-1} .

3. REACCIONES A PARTIR DE LA ISATINA

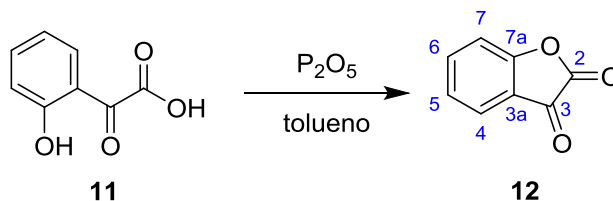
3.1. Reacciones para la síntesis del oxindol y derivados

3.1.1. Síntesis de ácido 2-(2-hidroxifenil)-2-oxoacético (**11**)



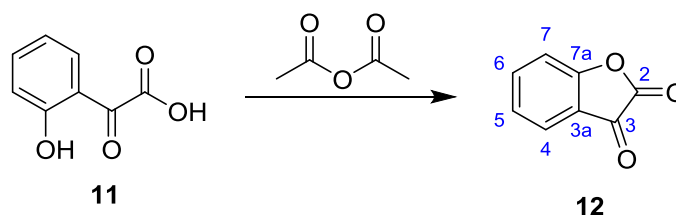
Se disuelve **10** (2.5 g, 16.7 mmol, 1 eq) en NaOH 1M (25 mL) y se deja a temperatura ambiente con agitación hasta que se consume todo el producto (1 h). La mezcla se enfria hasta 0°C y se añade NaNO₂ (1.2 g, 16.7 mmol, 1 eq). Después de 5 minutos se adiciona gota a gota H₂SO₄ 2.5M (25 mL) mientras se mantiene agitando durante 10 minutos más. A continuación, se calienta sin agitación la suspensión hasta 60°C durante 3h. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 25 mL), se seca con MgSO₄, se evapora el disolvente en el rotavapor y se deja toda la noche a vacío. Se obtiene **11** como un aceite negro (2.62 g, 15.76 mmol, 94%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11.17 (sa, 1H, OH), 8.27 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, H6), 7.65 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H, H4), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H, H3), 7.03 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H, H5).

3.1.2. Síntesis de benzofurano-2,3-diona u oxindol (**12**) con óxido de fósforo (V)



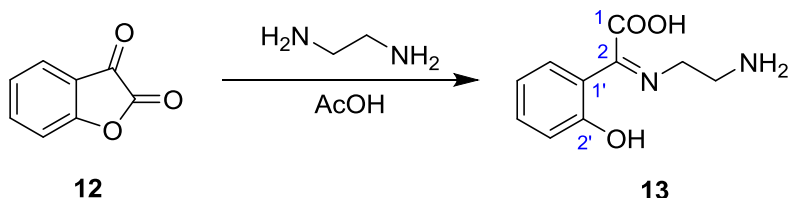
Se suspende **11** (249 mg, 1.5 mmol, 1 eq) en tolueno (30 mL) y se le adiciona P₂O₅ (220 mg, 1.5 mmol, 1 eq). Se deja a reflujo 12 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se decanta el tolueno. Por otro lado, se lava el matraz con CH₂Cl₂ (20 mL), se lava esta fase orgánica con salmuera (10 mL) y se seca con MgSO₄. Se unen ambas fracciones y se evapora a vacío. Se obtiene **12** como un sólido cristalino amarillo (147 mg, 1 mmol, 67%). IR $\nu_{m\acute{a}x}$ 3062, 1733, 1617, 1451, 1186, 1152 y 975 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (ddd, *J* = 8.2, 7.5, 1.5 Hz, 1H, H6), 7.76 (ddd, *J* = 7.7, 1.5, 0.6 Hz, 1H, H4), 7.36 (ddd, *J* = 7.7, 7.6, 0.8 Hz, 1H, H5), 7.27 (ddd, *J* = 8.2, 0.8, 0.6 Hz, 1H, H7). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 177.16 (C, C3), 163.73 (C, C7a), 155.97 (C, C2), 140.75 (CH, C6), 125.85 (CH, C5)*, 125.80 (CH, C4)*, 119.01 (C, C3a), 113.73 (CH, C7). *Señales intercambiables.

3.1.3. Síntesis de benzofurano-2,3-diona u oxindol (12) con anhídrido acético



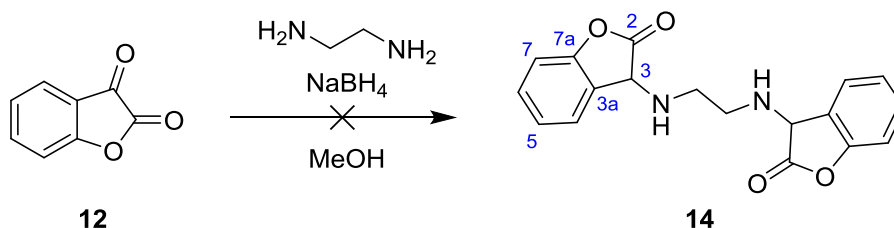
Se suspende **11** (418 mg, 2.52 mmol, 1 eq) en anhídrido acético (25 mL) y se pone a reflujo hasta que se observa una disolución homogénea (1.5 h). Se adiciona éter dietílico (25 mL), se lava con salmuera (2x25 mL), se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene **12** como un sólido cristalino amarillo (268 mg, 1.8 mmol, 72%).

3.1.4. Síntesis de ácido (Z)-2-((2-aminoetil)imino)-2-(2-hidroxifenil)acético (13)



Se disuelve **12** (147 mg, 1 mmol, 2 eq) en ácido acético glacial (2.5 mL) y a la mezcla se le adiciona etilendiamina (40 μL , 0.5 mmol, 1 eq). La disolución se calienta a 100°C hasta que se consume todo el producto de partida (2.5 h). Se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se obtiene **13** como un aceite amarillo (67 mg, 0.32 mmol, 64%). IR $\nu_{\text{máx}}$ 3218, 3064, 2922, 1681, 1591, 905 y 726 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (dd, $J = 8.1, 1.6\text{ Hz}$, 1H, H6'), 7.75 (sa, 1H, OH), 7.36 (dt, $J = 8.3, 1.6\text{ Hz}$, 1H, H4'), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.1\text{ Hz}$, 1H, H3'), 6.88 (dt, $J = 8.1, 1.1\text{ Hz}$, 1H, H5'), 3.94 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H, =NCH $_2$), 3.52 (m, 2H, CH $_2$ NH $_2$). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163.93 (C, COOH), 162.08 (C, C2'), 157.70 (C, C2), 138.32 (C, C1'), 133.12 (CH, C4'), 131.34 (CH, C5'), 118.30 (CH, C3'), 117.82 (CH, C6'), 46.43 (CH $_2$, =NCH $_2$), 38.62 (CH $_2$, CH $_2$ NH $_2$).

3.1.5. Intento de síntesis de la diamina 14

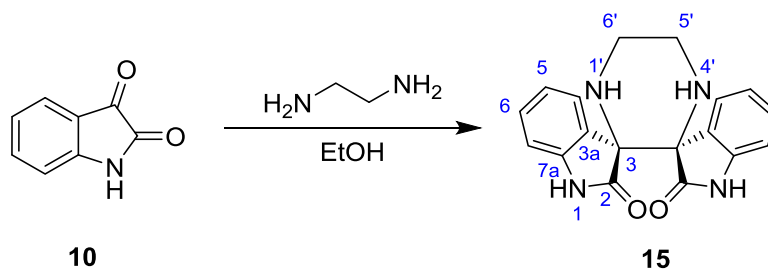


Se disuelve **12** (200 mg, 1.35 mmol, 2 eq) en metanol (2 mL). A la mezcla se le adiciona gota a gota una disolución de etilendiamina (40 μL , 0.68 mmol, 1 eq) en

metanol (5 mL). La mezcla se deja agitando durante 5 min. A continuación, se le adiciona en pequeñas porciones NaBH_4 y se deja agitando durante 1 h. El espectro del crudo muestra la descomposición del producto de partida.

3.2. Reacciones de isatina con etilendiamina

3.2.1. Obtención del compuesto **15** por reacción de la isatina (**10**) con etilendiamina



Se disuelve **10** (2.98 g, 19.85 mmol, 1 eq) en etanol (60 mL), por otro lado, se prepara una disolución de etilendiamina (2.25 mL, 33.32 mmol, 1.68 eq) en etanol (60 mL). Se mezclan ambas disoluciones y se mantiene a reflujo durante 6h. Se deja cristalizar durante 72 horas en la cámara fría y se filtran a vacío. Se obtiene **15** como cristales amarillos (1.03 g, 3.22 mmol, 16%). HRMS m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ 321.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 321.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$. IR $\nu_{\text{máx}}$ 3276, 1710, 1619, 1472, 744 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, MeOD) δ 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H4), 7.10 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H6), 6.92 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H5), 6.82 (s, NH), 6.79 (s, NH), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H7), 4.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H5'H6'a), 2.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H5'H6'b). RMN- ^{13}C (75 MHz, MeOD) δ 176.46 (C, CO), 141.69 (C, C3a), 129.22 (CH, C6), 127.69 (C, C7a), 123.77 (CH, C4), 121.94 (CH, C5), 109.38 (CH, C7), 60.96 (C, C3), 38.11 (CH_2 , C5'C6').

Datos para el análisis RX de la estructura de **15**:

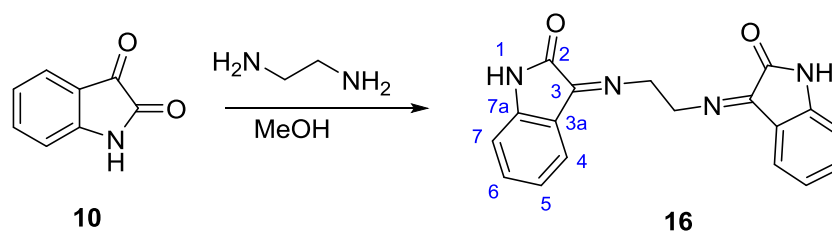
Cristalizado en MeOH: dimensiones del cristal $0.19 \times 0.13 \times 0.095$ mm; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (M= 192.22).

Hexagonal, grupo espacial P6_5 $a = 18.188(8)$, $b = 18.188(8)$, $c = 9.521(9)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, $V = 2728(3)$ Å 3 , $Z = 6$, $\rho_{\text{calc}} = 1.2871$ g/cm 3 , $\mu(\text{Mo} + \text{K}\alpha) = 0.089$ mm $^{-1}$, $F(000) = 1116.5$.

$\lambda = 0.71073$ Å (radiación MoK α , difractor SMART APEX CCD de cristal único) Adquisición de datos a 273.15 K. Rango de adquisición de datos 2θ de 2.58 to 46.38° . Rango de índices: $-20 \leq h \leq 15$, $-12 \leq k \leq 20$, $-10 \leq l \leq 10$. Reflexiones independientes: 2581 [Rint = 0.1483, Rsigma = 0.0939].

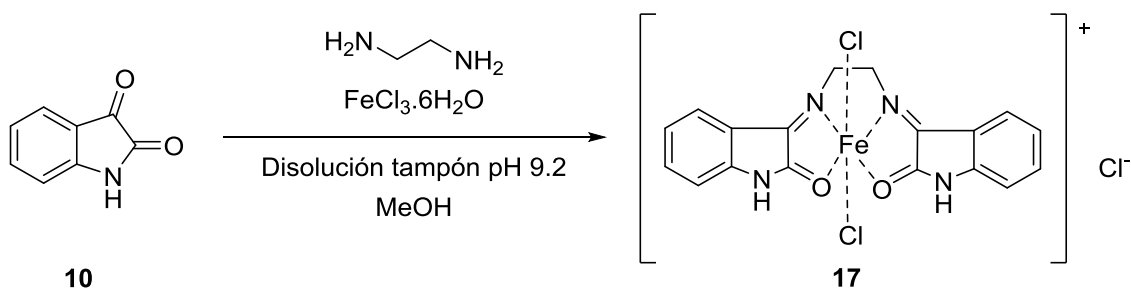
La estructura cristalina y el refinado de mínimos cuadrados se hizo con ShelX. El último ciclo de refinado basado en 1.212 reflexiones y 242 parámetros convergió a un valor final de R1 ($F^2 > 2\sigma(F^2)$) 0.0812, wR2 ($F^2 > 2\sigma(F^2)$) = 0.1865. Densidad electrónica residual 0.87/-0.41 e Å $^{-3}$.

3.2.2. Síntesis de la diimina 16



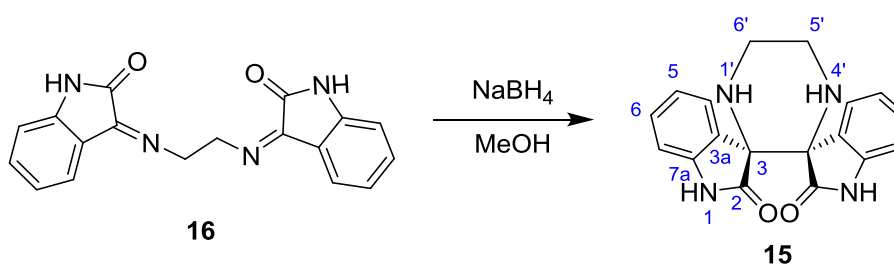
Se disuelve **10** (1.47 g, 10 mmol, 2 eq) en MeOH (50 mL), se añade gota a gota etilendiamina (0.33 mL, 5 mmol, 1 eq) y se pone a reflujo durante 5 h. Se enfría hasta 0°C en un baño de hielo y se precipita adicionando ácido clorhídrico (1 mL). Se obtiene **16** como un sólido mostaza (1.05 g, 3.3 mmol, 66%). IR $\nu_{\text{máx}}$ 3270, 2890, 1740, 1707, 1652, 1610, 1464, 1342, 1205, 1021 y 739 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H, NH), 7.84 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H, H7), 7.45 (td, $J = 7.7, 1.0\text{ Hz}$, 1H, H6), 7.08 (td, $J = 7.5, 1.0\text{ Hz}$, 1H, H5), 6.94 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, H4), 4.45 (s, 2H, =NCH $_2$).

3.2.3. Síntesis del complejo 17 mediante la reacción de isatina (10) con etilendiamina y cloruro de hierro (III)



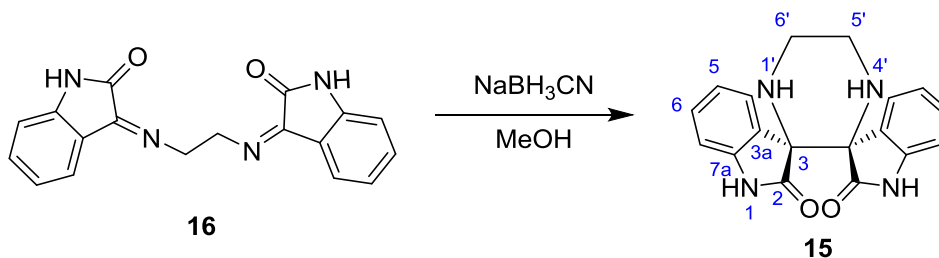
Se disuelve **10** (1.47 g, 10 mmol, 2 eq) en MeOH (50 mL), se añade gota a gota etilendiamina (0.33 mL, 5 mmol, 1 eq) y se pone a reflujo durante 30 min. Se deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se añade $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.35 g, 5 mmol, 1 eq), una disolución tampón a pH 9.2 (5 mL) y se deja a reflujo durante 20 h. Se deja cristalizar a 5°C durante 48 h y se filtran los cristales a vacío. Se obtiene **17** como cristales negros (394 mg, 0.89 mmol, 18%). IR $\nu_{\text{máx}}$ 3362, 1723, 1619, 1486, 1471, 1325 y 756 cm^{-1} .

3.2.4. Reducción de 16 con NaBH_4 y obtención de 15



Se disuelve **16** (0.4 g, 1.26 mmol, 1 eq) en metanol (15 mL), se añade a la disolución NaBH_4 (0.1 mL, 2.52 mmol, 2 eq) en pequeñas porciones. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla sobre agua con hielo (10 mL) y se evapora a vacío. Se obtiene **15** como cristales amarillos (45 mg, 0.14 mmol, 11%).

3.2.5. Reducción de **16** con NaBH_3CN y obtención de **15**



Se disuelve **16** (0.4 g, 1.26 mmol, 1 eq) en metanol (15 mL), se añade a la disolución NaBH_3CN (0.17 mL, 2.52 mmol, 2 eq) en pequeñas porciones. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 h y se calienta a reflujo durante 1:30 h. Se vierte la mezcla sobre agua con hielo (10 mL) y se filtra a vacío. Se obtiene **15** como cristales amarillos (62 mg, 0.19 mmol, 15%).

CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

1. Se ha sintetizado tetrahidrosalen (**4**) con éxito y altos rendimientos a partir de la reacción de salicilaldehído con etilendiamina por reducción *in situ* con NaBH₄.
2. La reacción de tetrahidrosalen (**4**) con cloroacetonitrilo en presencia de Et₃N/EtOH condujo a la lactama **5**, de manera inesperada. En cambio, con carbonato potásico como base y KI en acetonitrilo, se obtienen los poliaminonitrilos **6** y **7** con capacidad para formar complejos.
3. Se han preparado los quelatos de hierro derivados de tetrahidrosalen y de su bis(cianometil)derivado con estructuras propuestas **8** y **9**, por reacción de tetrahidrosalen **4** y el dinitrilo **6**, respectivamente, utilizando el cloruro de hierro(III) como fuente del ion metálico.
4. Se ha sintetizado oxindol (**12**) con éxito, a partir de isatina (**10**). Los intentos de formar complejos a partir de oxindol fueron infructuosos, aunque se pudo aislar la imina **13**, por reacción con etilendiamina.
5. Al hacer reaccionar la isatina con un exceso de etilendiamina, se ha obtenido un nuevo compuesto espiránico (**15**), cuya estructura fue corroborada por análisis de rayos X.
6. Se sintetizó el compuesto **16** con estructura de base de Schiff por reacción de isatina con etilendiamina en una proporción 2:1.
7. Se ha preparado el quelato de hierro **17** por reacción *in situ* entre isatina, etilendiamina (en proporción relativa 2:1) y cloruro de hierro (III).

BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gómez-Gallego, M.; Pellico, D.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Romano, S.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. "Understanding of the Mode of Action of Fe^{III}-EDDHA as Iron Chlorosis Corrector Based on Its Photochemical and Redox Behavior." *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5997-6005.
- (2) Tandy, S.; Bossart, K.; Mueller, R.; Ritschel, J.; Hauser, L.; Schulin, R.; Nowack, B. "Extraction of Heavy Metals from Soils Using Biodegradable Chelating Agents." *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38*, 937-944.
- (3) Bucheli-Witschel, M.; Egli, T. "Environmental fate and microbial degradation of aminopolycarboxylic acids." *FEMS Microbiol. Rev.* **2001**, *25*, 69-106.
- (4) Yunta, F.; García-Marco, S.; Lucena, J. J. "Chelating Agents Related to Ethylenediamine Bis(2-hydroxyphenyl)acetic Acid (EDDHA): Synthesis, Characterization, and Equilibrium Studies of the Free Ligands and Their Mg²⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, and Fe³⁺ Chelates." *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5412-5421.
- (5) Sierra, M. A.; Gómez-Gallego, M.; Alcázar, R.; Lucena, J. J.; Álvarez, A.; Yunta-Mezquita, F. "Novel method for preparing bis(2-hydroxyaryl)aminoacetic acids using cyanide transfer agents." Patent WO02/00604, **2002**.
- (6) McKenzie, D.; Lucena, J. J.; Jackson, D. A. "Plan nutrient based on *o,p*-ethylene(bis)hydroxyphenyl glycines." Patent WO2005/095305, **2005**.
- (7) Álvarez-Cuevas Figuerola, N. "Method of preparing phenolic amino acids from industrial products." Patent WO2006/045852, **2006**.
- (8) Jullien, J. A. L.; Aymard, A. "Nouveau procédé de preparation de l'acide éthylène-diamine-*N,N'*-bis(ortho-hydroxyphénylacétique) et de dérivés de celui-ci." Patent EP 331556, **1989**.
- (9) Nejati, M.; Moradi, A.; Kalantari, M. "Synthesizing of ethylene diamine dihydroxy phenyl acetic acid by use of formylation technique and characterizations of product by instrumental analyzing." *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 2385-2392.
- (10) Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Clarke, E. T. "Synthesis of *N,N'*-di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-*N,N'*-diacetic acid (HBED) and derivatives." *Canadian Journal of Chemistry* **1986**, *64*, 449-456.
- (11) Mckearin, J. "Method for the manufacture of *N,N'*-bis(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-*N,N'*-diacetic acid and its mono-cationic salts." Patent WO01/46114, **2001**.
- (12) L'Eplattenier, F.; Murase, I.; Martell, A. E. "New Multidentate Ligands. VI. Chelating Tendencies of *N,N'*-Di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-*N,N'*-diacetic Acid." Contribution from the Department of Chemistry, Illinois Institute of Technology, **1966**.
- (13) Sharma, V. K.; Srivastava, A.; Srivastava, S. "Synthetic, structural and antifungal studies of coordination compounds of Ru(III), Rh(III) and Ir(III) with tetradentate Schiff bases." *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 917-928.
- (14) da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. "The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999." *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273-324.
- (15) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. "Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks." *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155.
- (16) Banerji, J.; Lai, T. K.; Basak, B.; Neuman, A.; Prangé, T.; Chatterjee, A. "A novel route to anticonvulsant imesatins and an approach to cryptolepine, the alkaloid from *Cryptolepis* Sp." *Indian Journal of Chemistry*, **2005**, *44B*, 426-429.

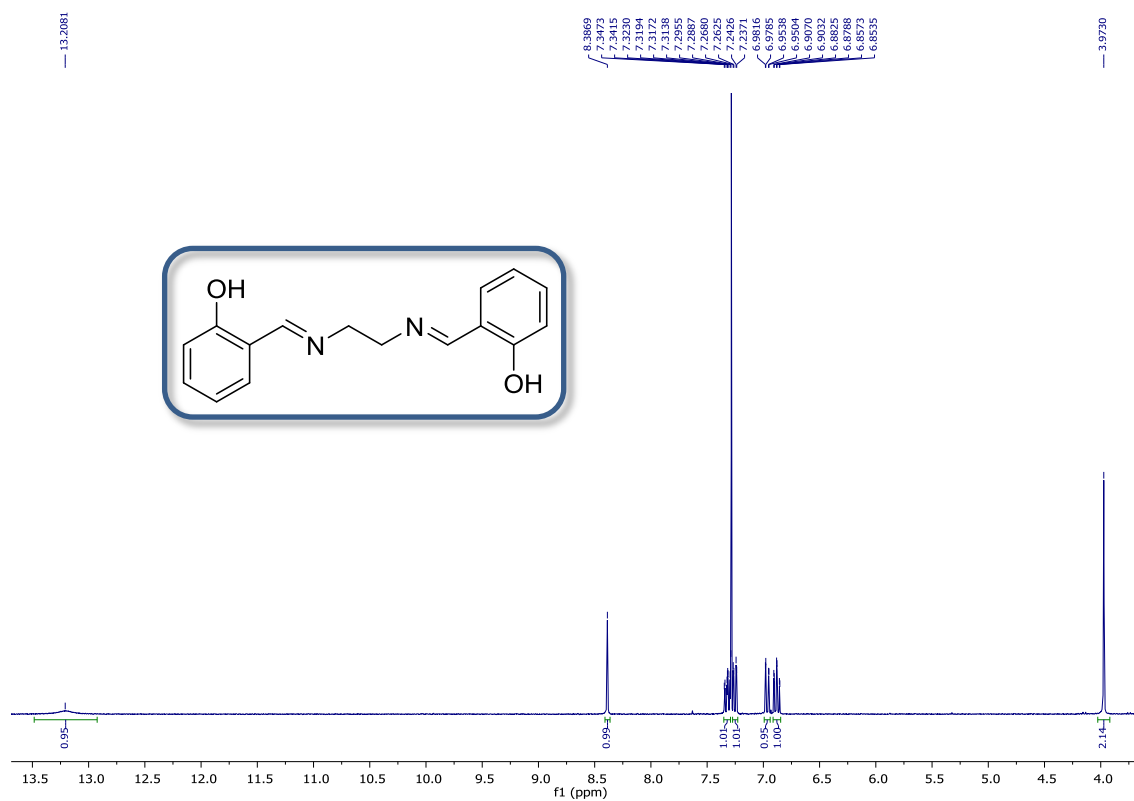
- (17) Piccirilli, R. M.; Popp, F. D. "Reaction of isatin with cycloalkylamines." *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 671-673.
- (18) Sridhar, S. K.; Pandeya, S. N.; Stables, J. P.; Ramesh, A. "Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives." *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *16*, 129.
- (19) Pandeya, S. N.; Raja, A. S. "Synthesis of isatin semicarbazones as novel anticonvulsants - role of hydrogen bonding." *J. Pharm. Sci.* **2002**, *5*, 266-271.
- (20) Pervez, H.; Iqbal, M. S.; Choudhary, M. Y.; Khan, K. M. "Synthesis of some N4-substituted isatin-3-thiosemicarbazones." *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 1178-1186.
- (21) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. "Iridium-Promoted Allylation Reaction of Imino-Isatins in Aqueous Media: Synthesis of Quaternary 3-Aminooxindoles." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2845-2848.
- (22) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. "Triethylborane-induced intermolecular radical addition to ketimines." *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3324-3327.
- (23) Lesma, G.; Landoni, N.; Pilati, T.; Sacchetti, A.; Silvani, A. "Grignard Addition to Imines Derived from Isatine: A Method for the Asymmetric Synthesis of Quaternary 3-Aminooxindoles." *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4537-4541.
- (24) Badillo, J. J.; Hanhan, N. V.; Franz, A. K. "Enantioselective synthesis of substituted oxindoles and spirooxindoles with applications in drug discovery." *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2010**, *13*, 758-776.
- (25) Bergman, J.; Stalhandske, C.; Vallberg, H. "Studies of the reaction between indole-2,3-diones (isatins) and secondary aliphatic amines." *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 753-759.
- (26) Bergman, J.; Engqvist, R.; Stalhandske, C.; Wallberg, H. "Studies of the reactions between indole-2,3-diones (isatins) and 2-aminobenzylamine." *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1033.
- (27) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. J. "Novel mammalian cell cycle inhibitors, spirotryprostatins A and B, produced by *Aspergillus fumigatus*, which inhibit mammalian cell cycle at G2/M phase." *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 12651.
- (28) Gurevich, P. G.; Sattarova, L. F.; Petrovskiy, A. S.; Frolova, N. A.; Strunin, B. P.; Musin, R. Z. *Chem. Heterocycl. Compd. (New York, NY, U. S.)* **2010**, *46*, 1527.
- (29) Hu, Y.; Wang, M.-M.; Chen, H.; Shi, D.-Q. "Efficient and convenient synthesis of spiroindolinone-quinazolines induced by stannous chloride." *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9342-9346.
- (30) Chatterjee, D.; Mitra, A.; Roy, C. "Homogeneous catalysis of C-H bond activation by a novel ruthenium(III)-complex." *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **2000**, *70*, 147-151.
- (31) Karvembu, R.; Natarajan, K. "Synthesis and spectral studies of binuclear ruthenium(II) carbonyl complexes containing bis(β -diketone) and their applications." *Polyhedron* **2002**, *21*, 219.
- (32) Sah, R.; Kumari, S.; Kumar, A. "Synthesis and Characterization of Complexes of Tin(IV) and Zirconium(IV) with Tetradentate Ligands (ONNO)." *Asian Journal of Chemistry* **2011**, *23*, 3158-3160.
- (33) Rafat, F.; Siddiqi, K. S.; Siddiqi, M.Y. "Synthesis and Characterization of Complexes of Isatin Schiff Base." *Polish J. Chem.* **2005**, *79*, 663-670.
- (34) Carradori, S.; De Monte, C.; D'Ascenzio, M.; Secci, D.; Celik, G.; Ceruso, M.; Vullo, D.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. "Salen and tetrahydrosalen derivatives act as effective inhibitors of the tumor-associated carbonic anhydrase XII—A new scaffold for designing isoform-selective inhibitors." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 6759-6763.

- (35) Nota al pie.
- (36) Granier, C.; Guillard, R. "First Unequivocal Synthesis of 1 or 8-*N*-Monosubstituted 1,4,8,12-Tetraazacyclopentadecane." *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1197-1208.
- (37) Sow, M. M.; Diouf, O.; Gaye, M.; Sall, A. S.; Pérez-Lourido, P.; Valencia-Matarranz, L.; Castro, G.; Caneschi, A.; Sorace, L. "Synthesis, spectral characterization and X-ray crystal structure of Fe(III) and Co(III) complexes with an acyclic Schiff base ligand." *Inorganica Chimica Acta* **2013**, *406*, 171-175.
- (38) Gaudette, R. R.; Scanlon, P. M.; Ohlson, J. L. "*N,N'*-di(*o*-hydroxybenzyl)-1,3-propanediamine-*N,N'*-diacetonitrile." Canadian Patent C07C 121/80, **1980**.
- (39) Albertshofer, K.; Tan, B.; Barbas III, C. F. "Assembly of Spirooxindole Derivatives Containing Four Consecutive Stereocenters via Organocatalytic Michael-Henry Cascade Reactions." *Organic Letters* **2012**, *14*, 1834-1837.
- (40) Matuszczak, B. Linear and Cyclic N-Acyl- α -arylglycines III [1]. "Synthesis and Chemiluminescence Studies of Naphthol and Phenanthrol Amidoalkylation Products." *Monatshefte für Chemie* **1997**, *128*, 945-951.
- (41) Feiler, L.; Ruch, T.; Wallquist, O.; Nesvadba, P. "Benzofuran-2-one." Patent WO00/53597, September, **2000**.
- (42) Balsells, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. "Achiral Tetrahydroalen Ligands for the Synthesis of C₂-Symmetric Titanium Complexes: A Structure and Diastereoselectivity Study." *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5568-5574.

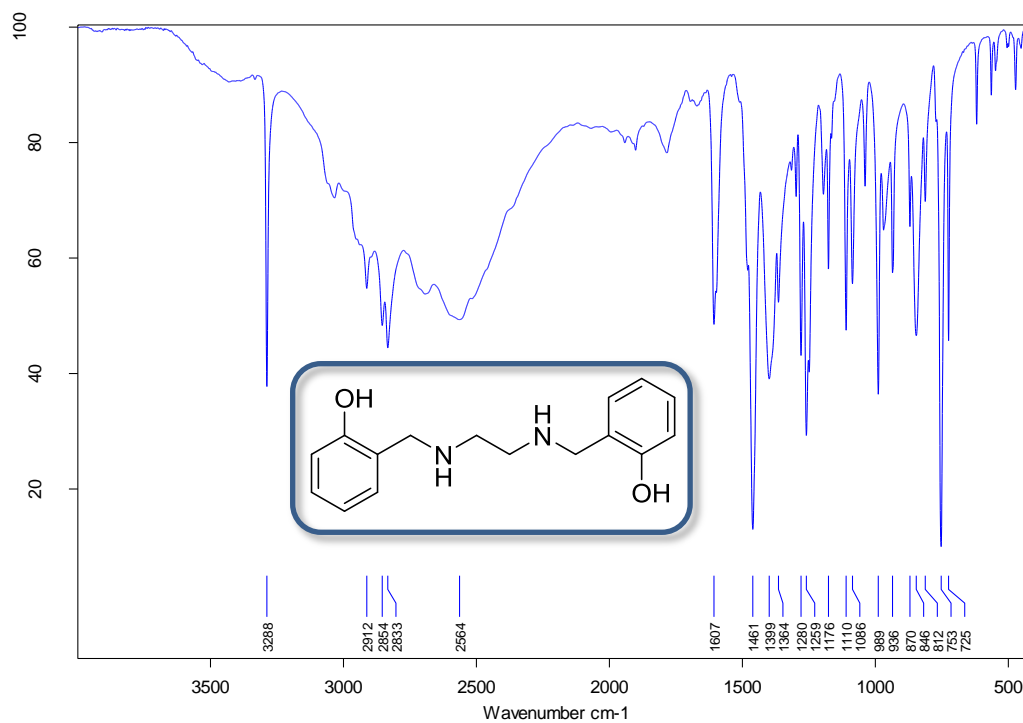
ESPECTROS

APÉNDICE: Espectros de los compuestos sintetizados

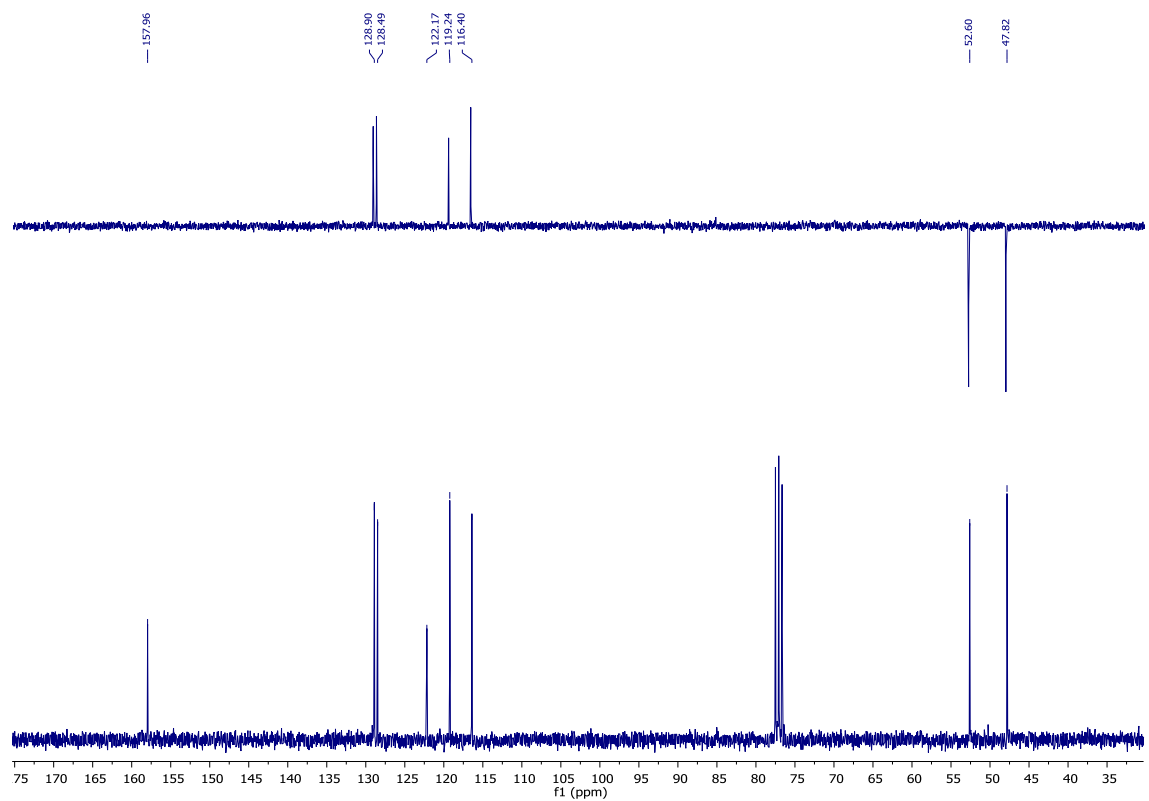
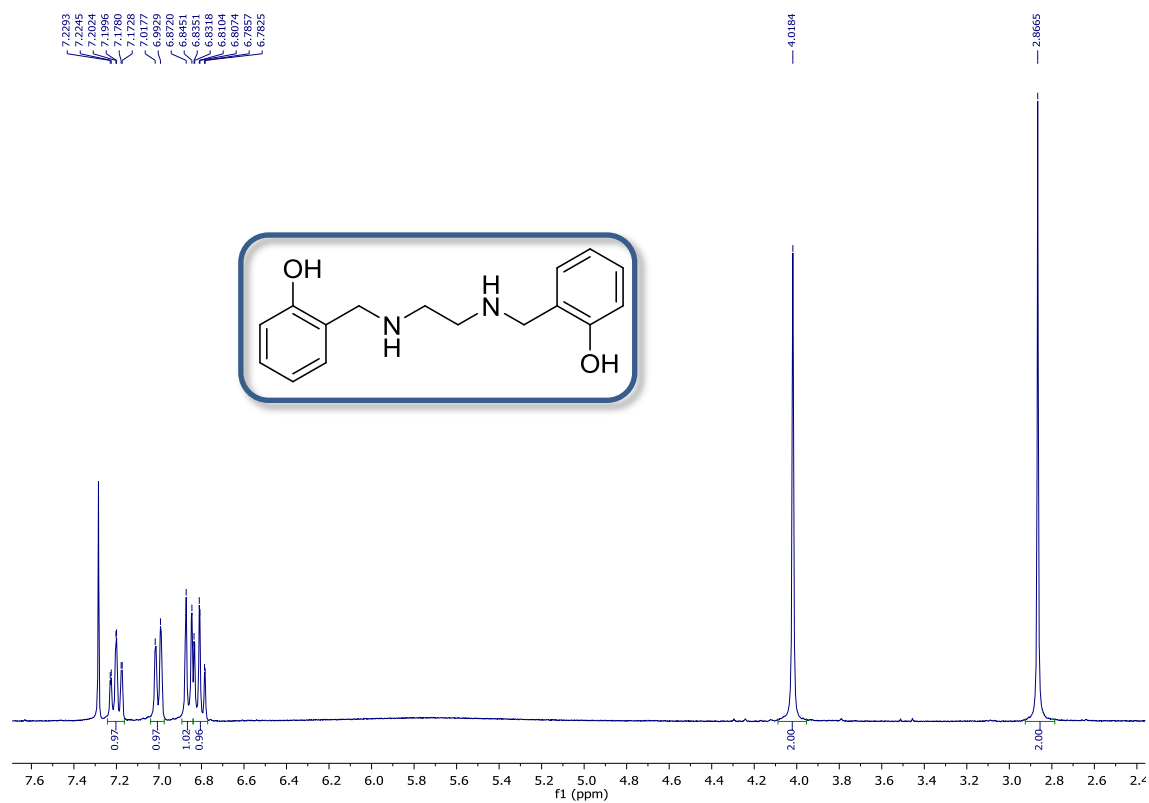
Espectro de RMN-¹H del compuesto 3



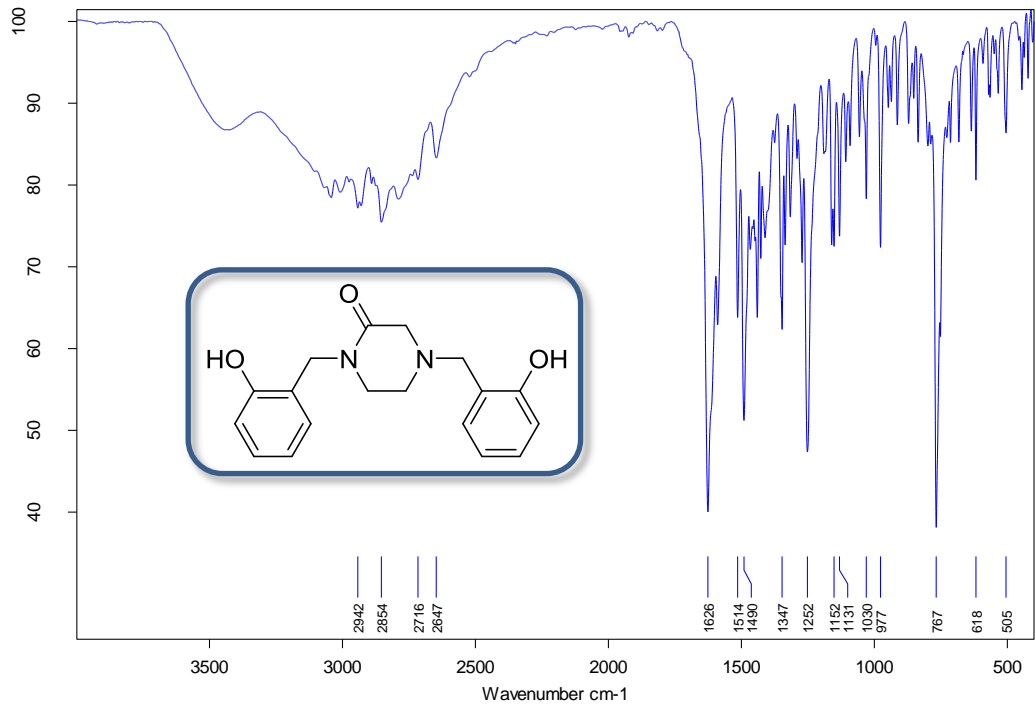
Espectro de IR del compuesto 4



Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto 4



Espectro de IR del compuesto 5



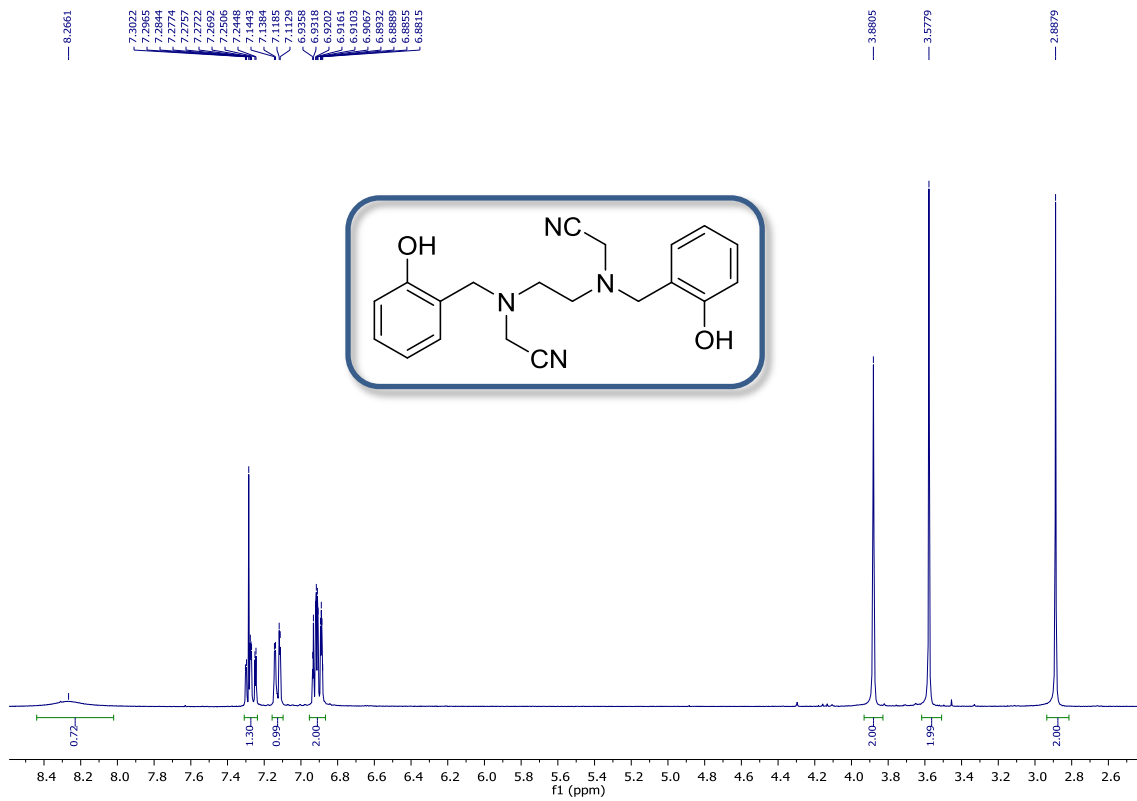
C:\Users\Grupos\Ignacio\Pepe\PL26,31.0

PL26,31

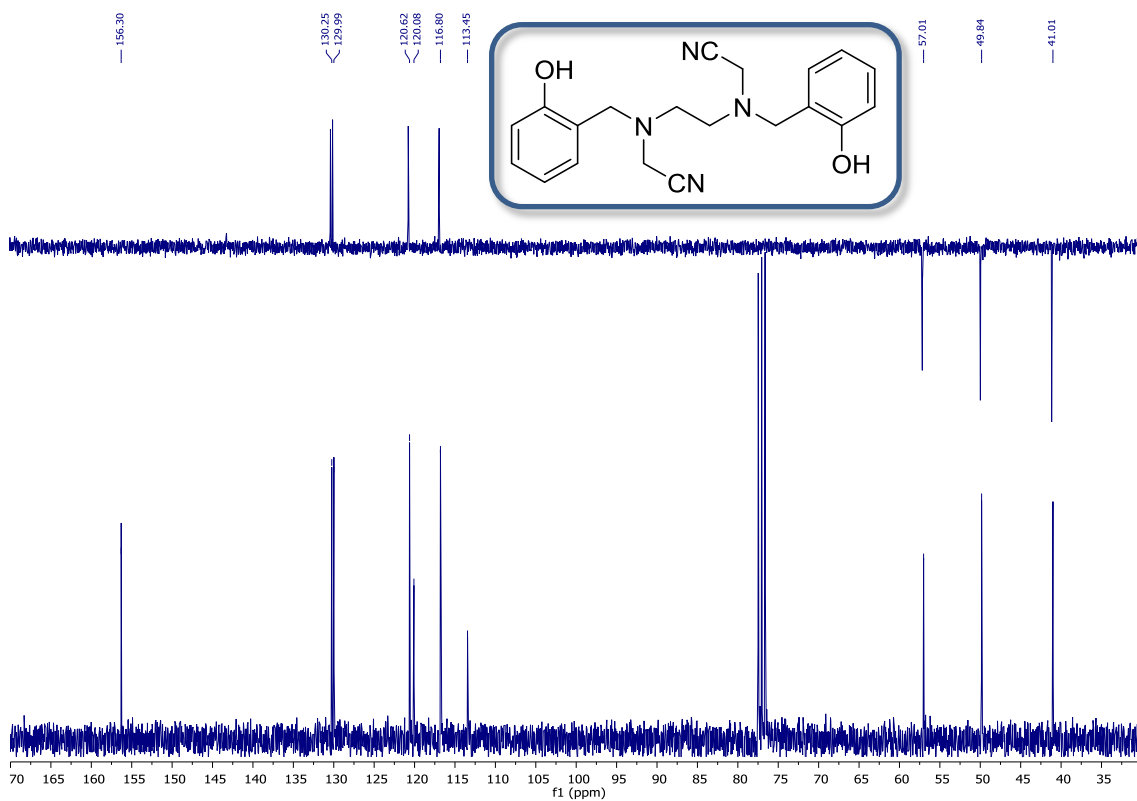
Instrument type and / or accessory

15/06/2016

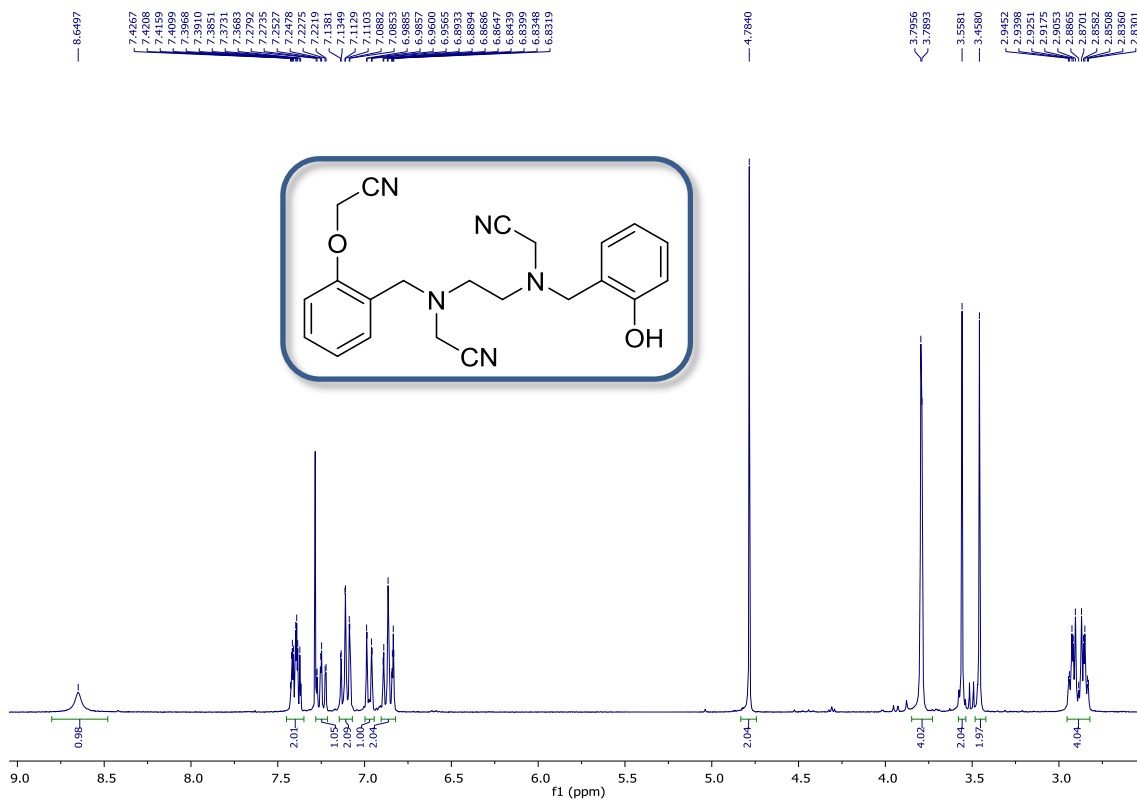
Espectros de RMN-¹H del compuesto 6



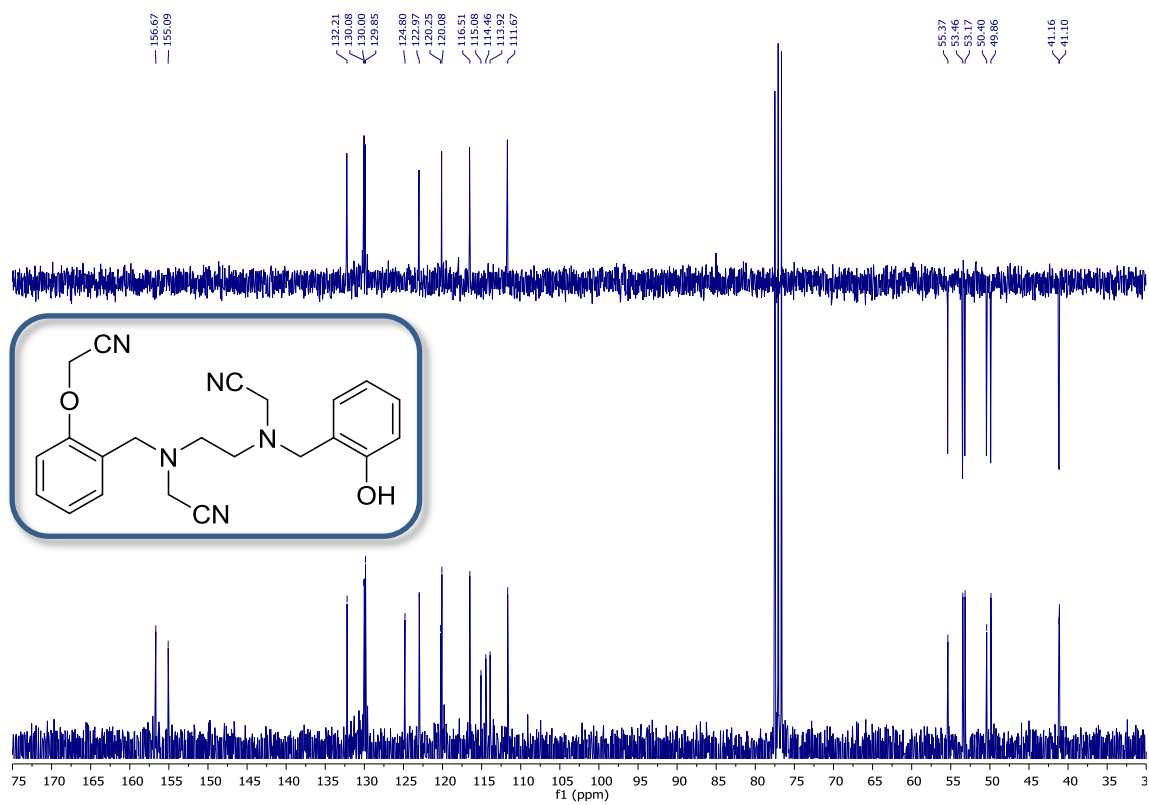
Espectros de RMN-¹³C del compuesto 6



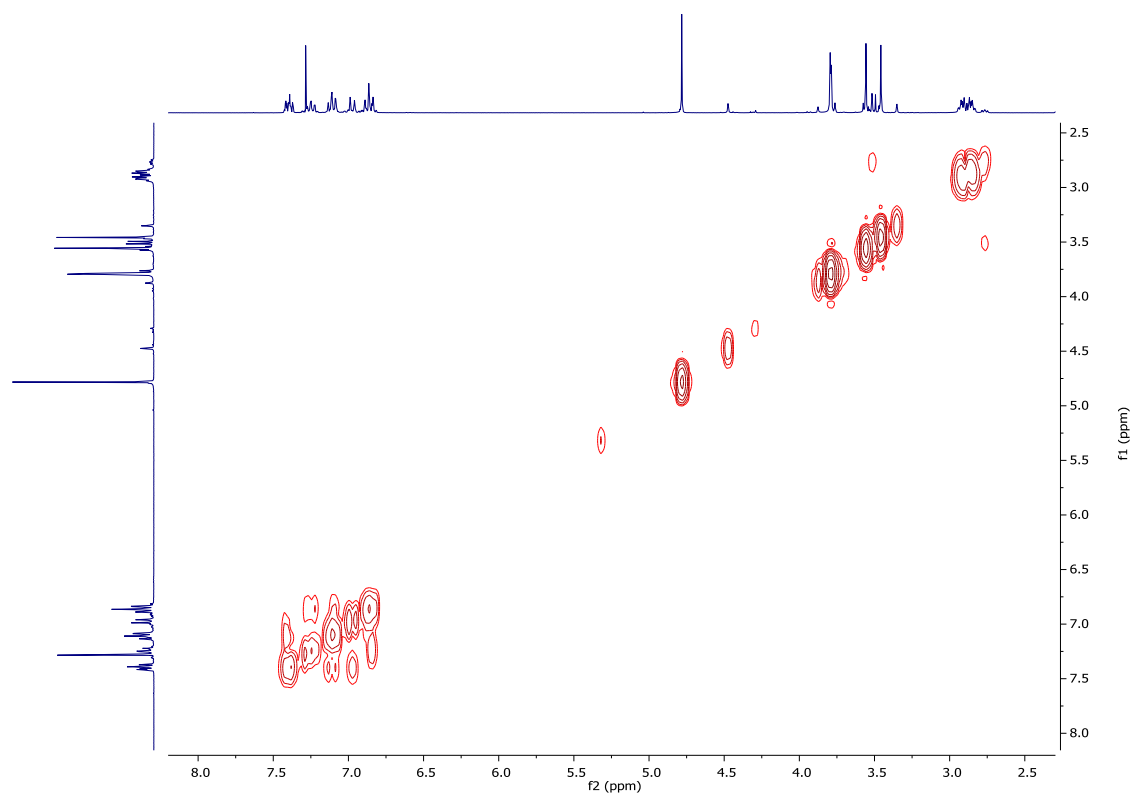
Espectros de RMN-¹H del compuesto 7



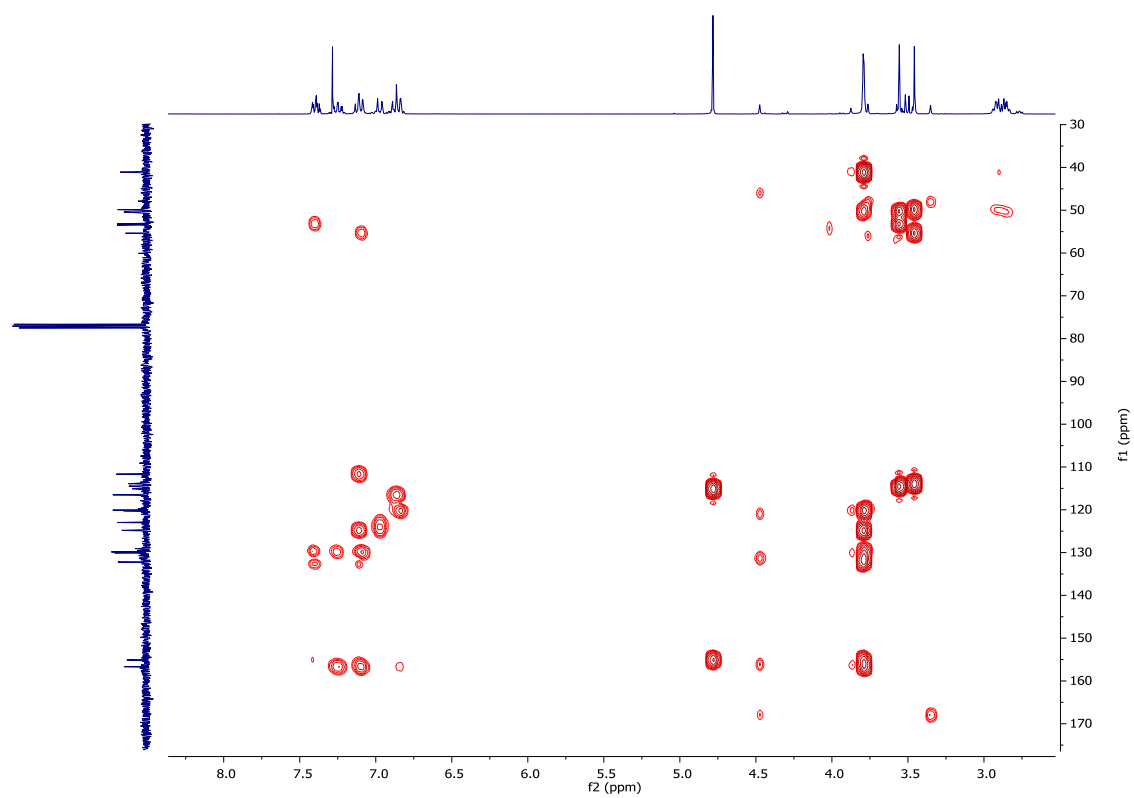
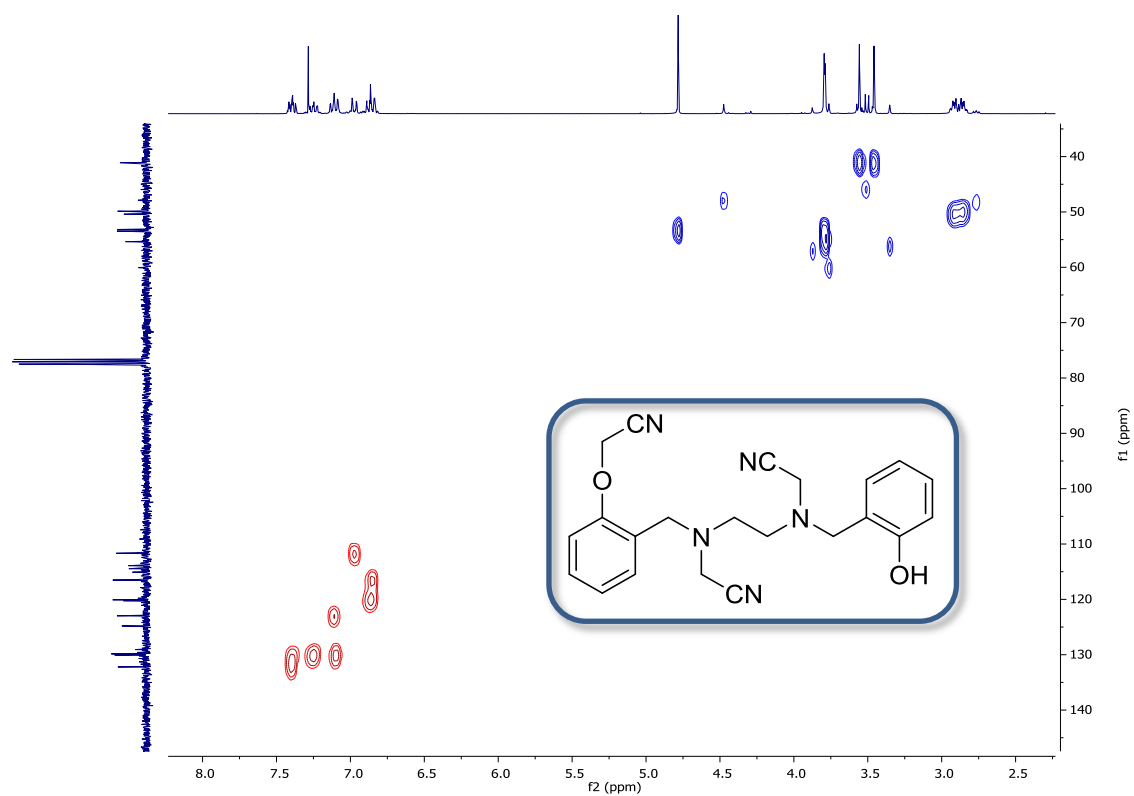
Espectros de RMN-¹³C del compuesto 7



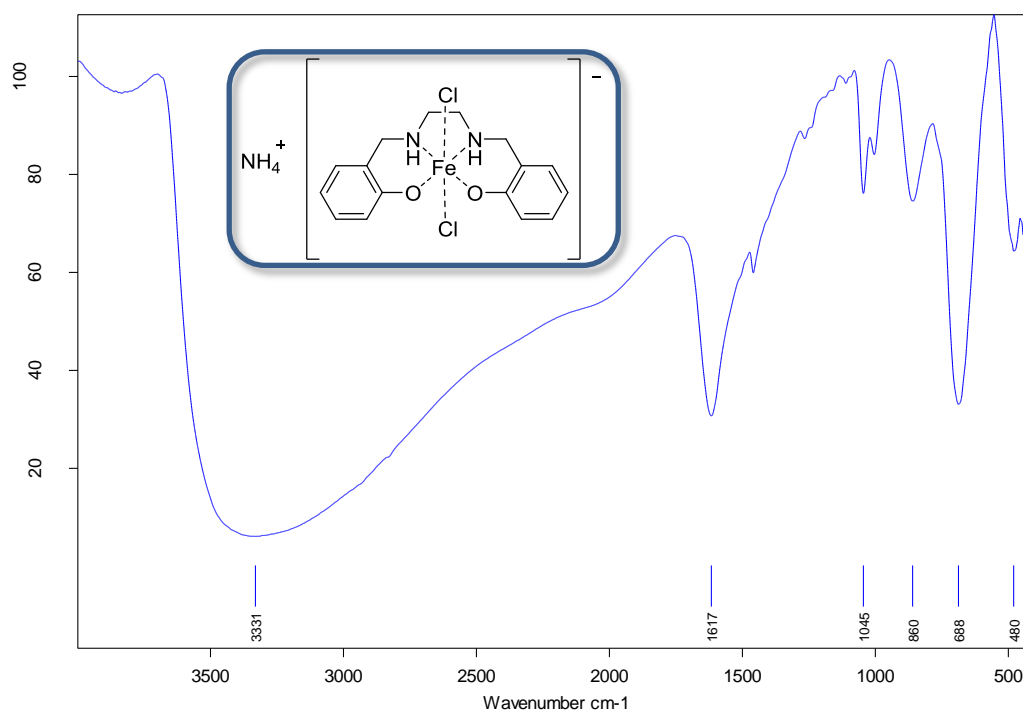
Espectro bidimensional COSY del compuesto 7



Espectros bidimensionales HSQC Y HMBC del compuesto 7

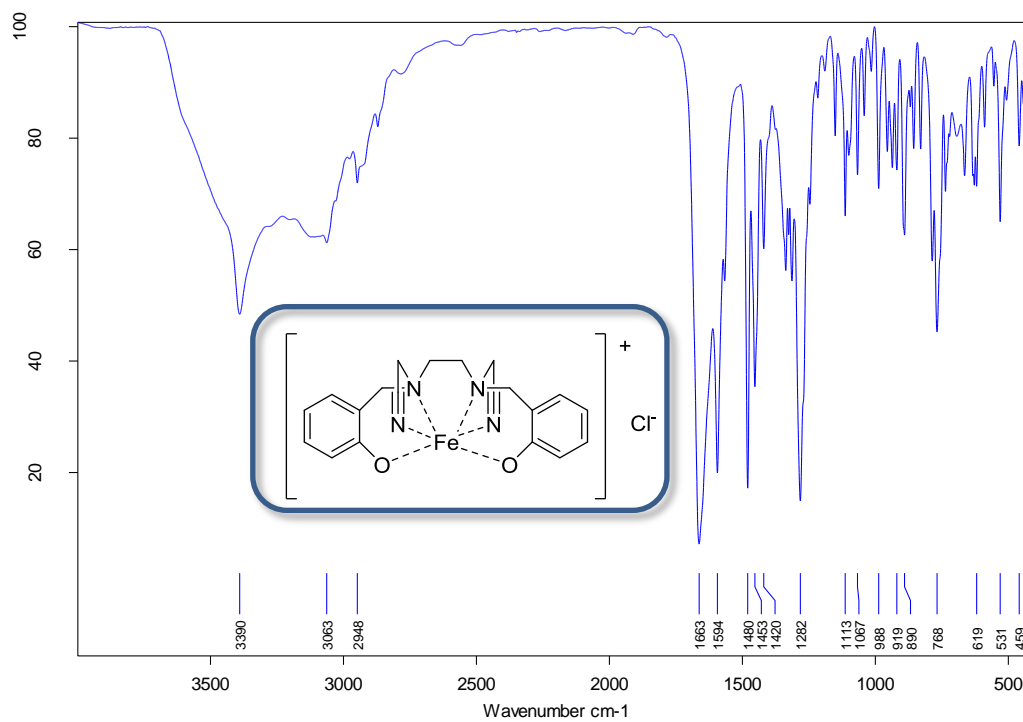


Espectro de IR del compuesto 8



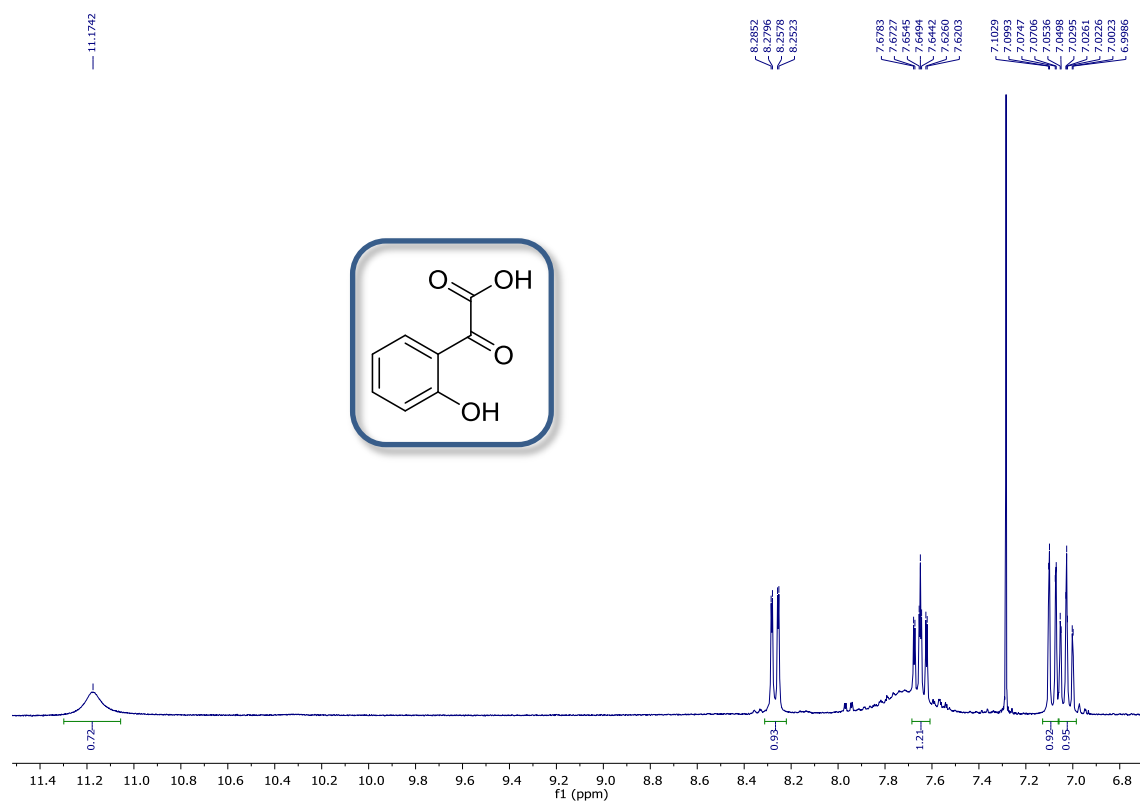
C:\Users\Grupos\Ignacio\Pepalp147.0 p147 Instrument type and / or accessory 15/06/2016

Espectro de IR del compuesto 9

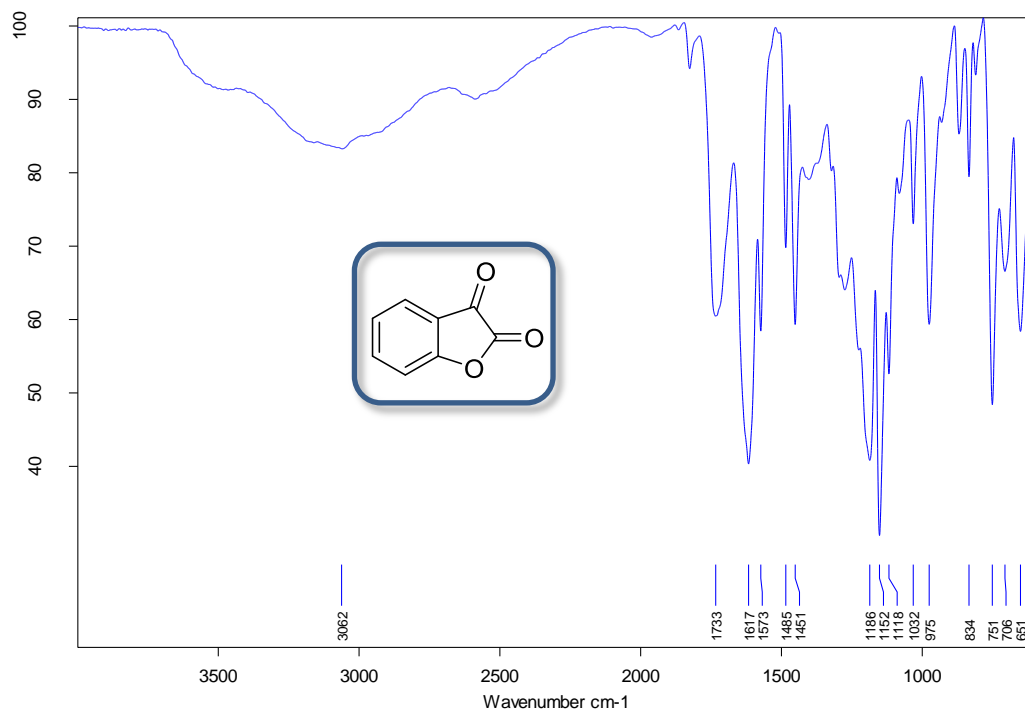


C:\Users\Grupos\Ignacio\Pepalp148.0 p148 Instrument type and / or accessory 15/06/2016

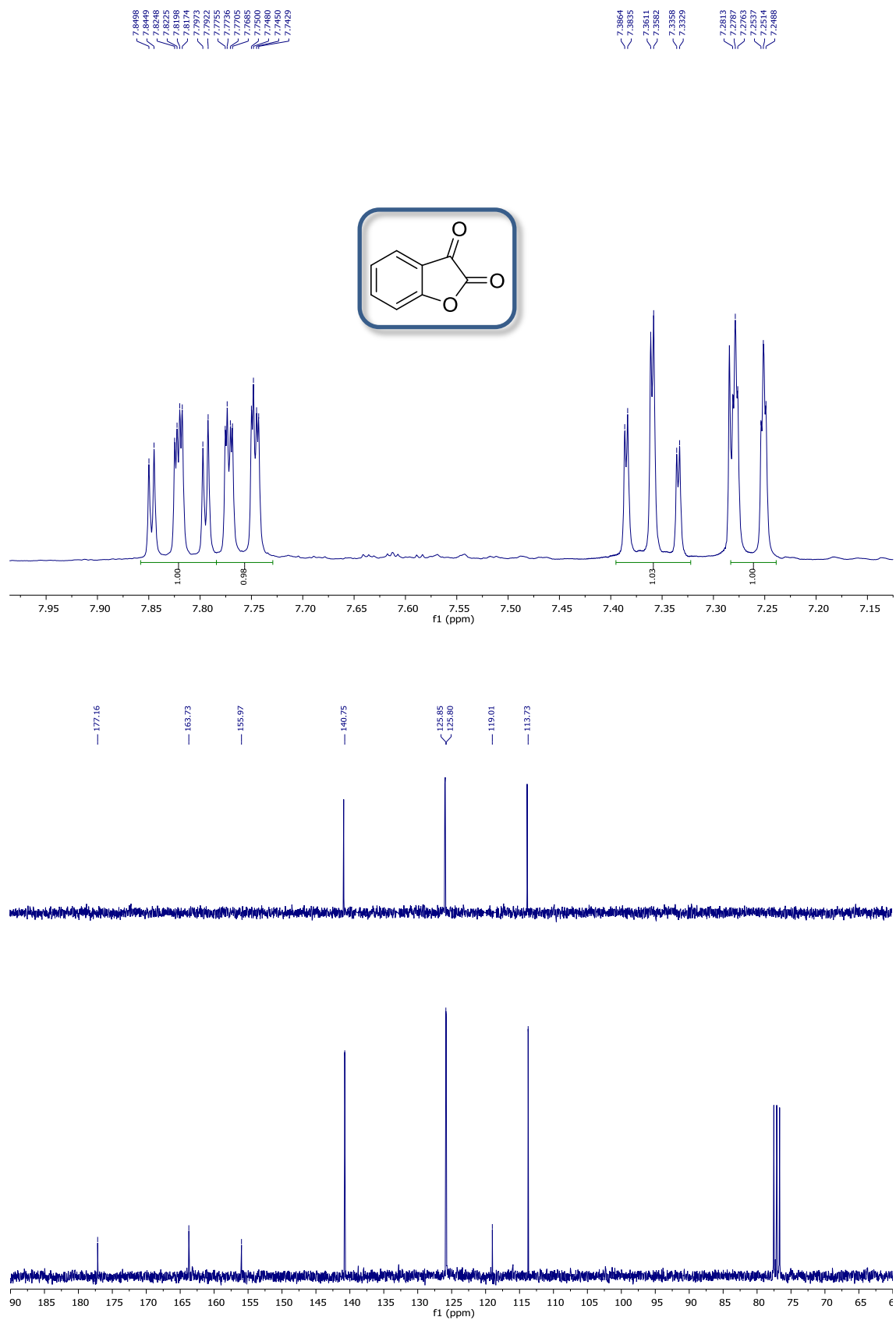
Espectro de RMN-¹H del compuesto 11



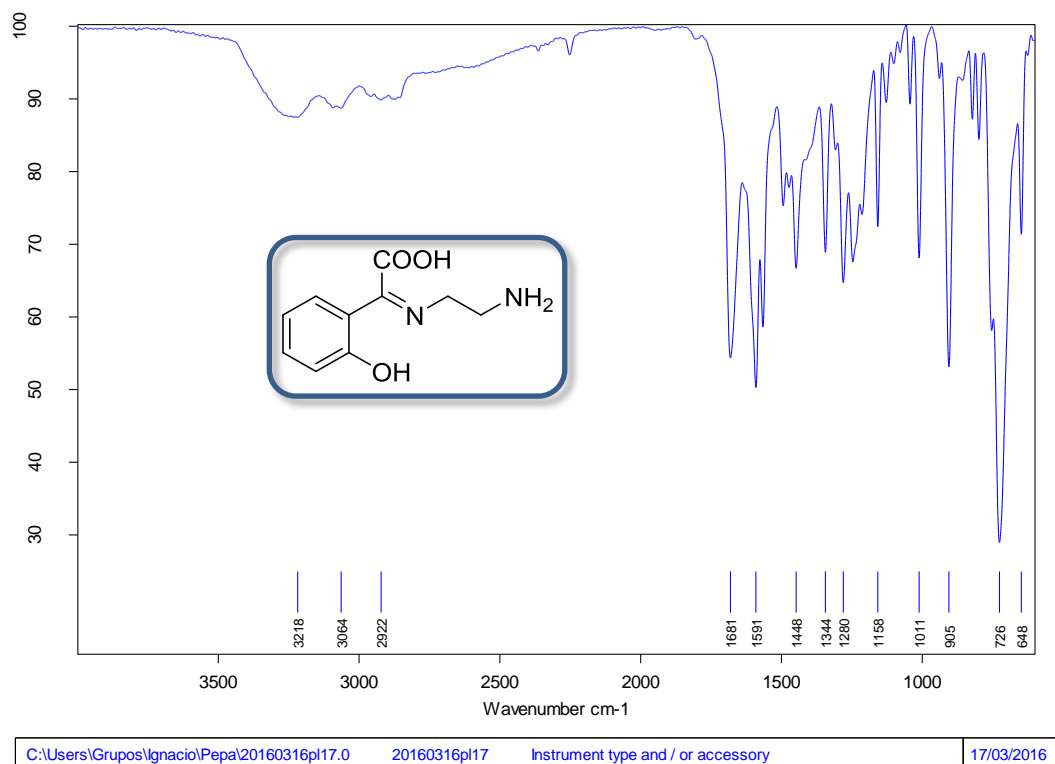
Espectro de IR del compuesto 12



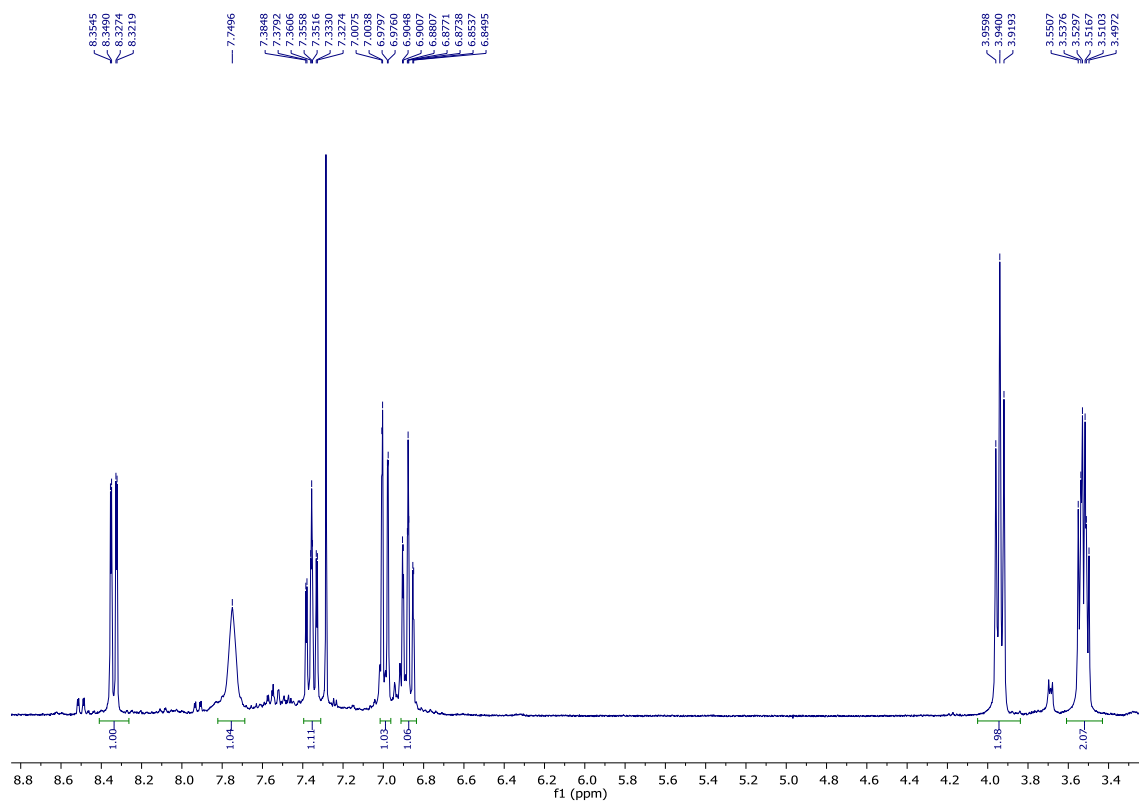
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto 12

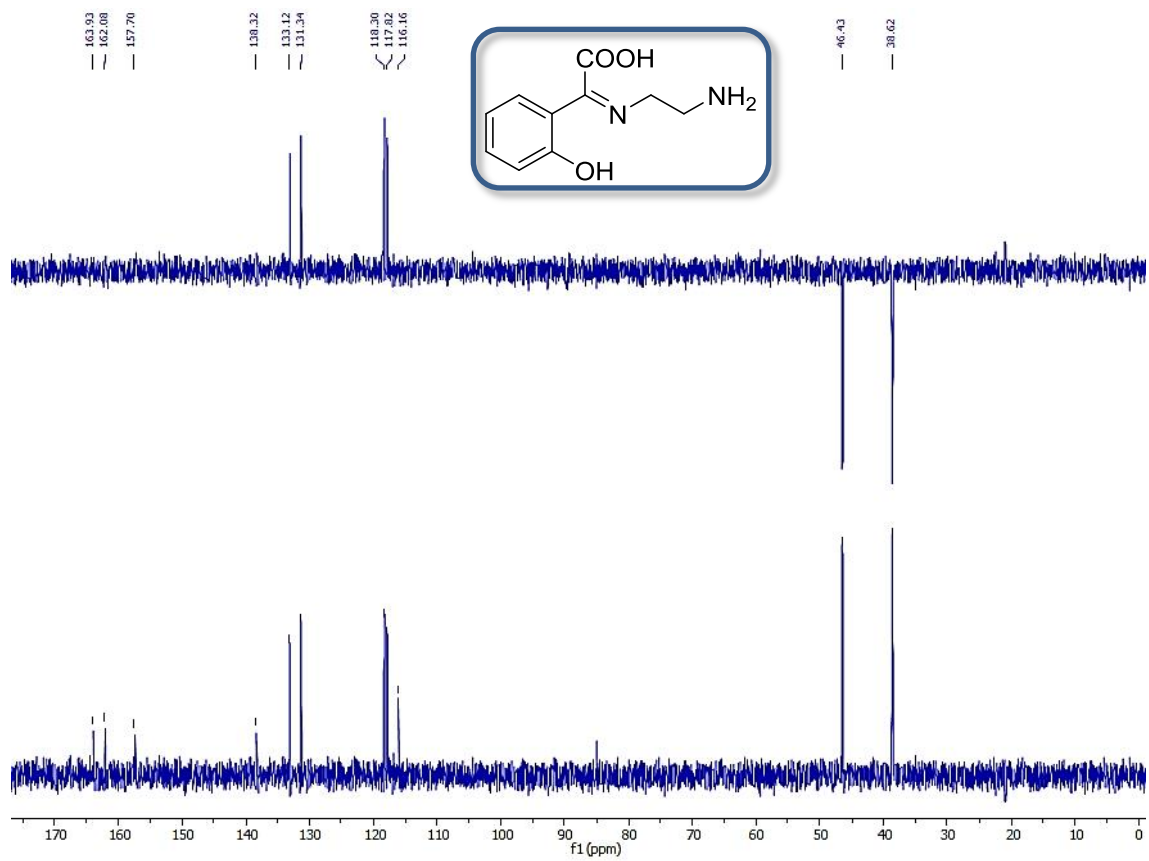


Espectro de IR del compuesto 13

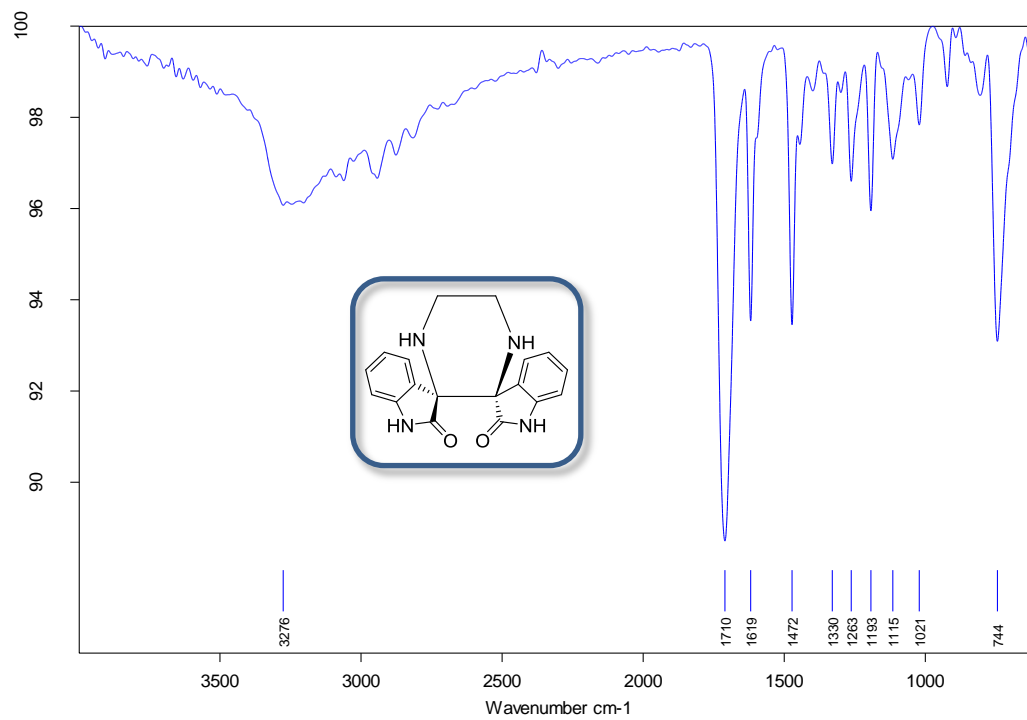


Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto 13

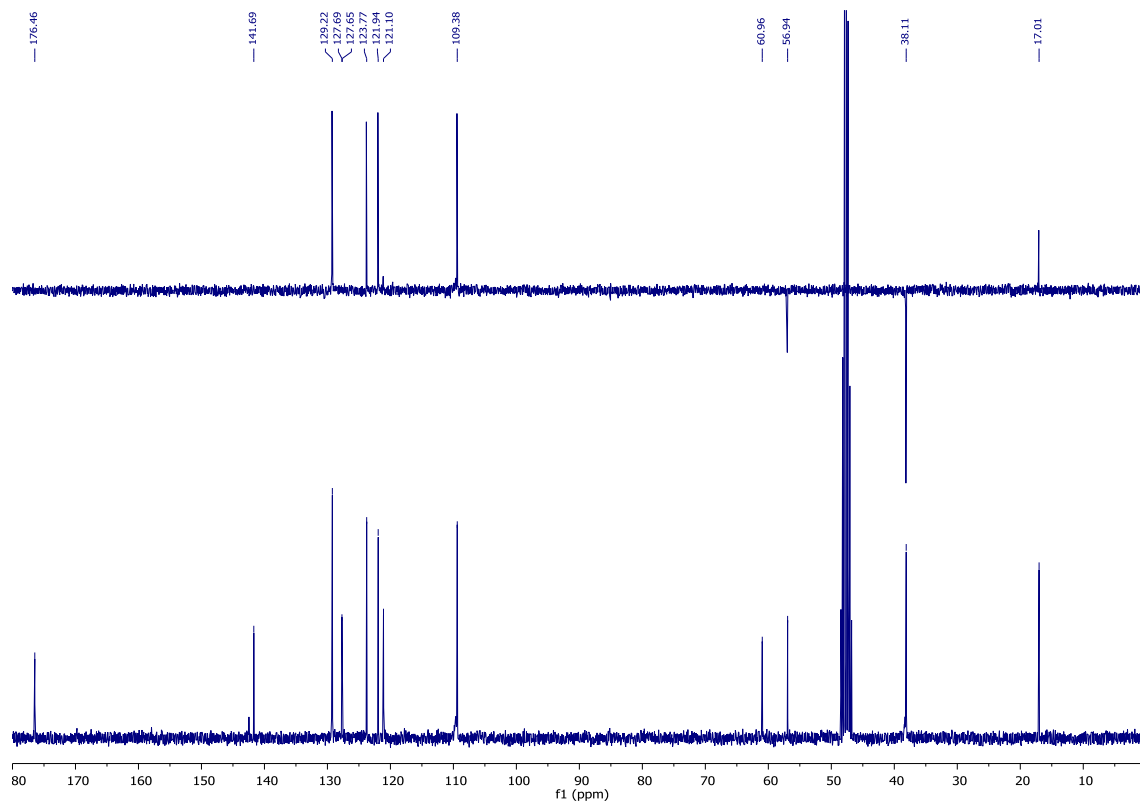
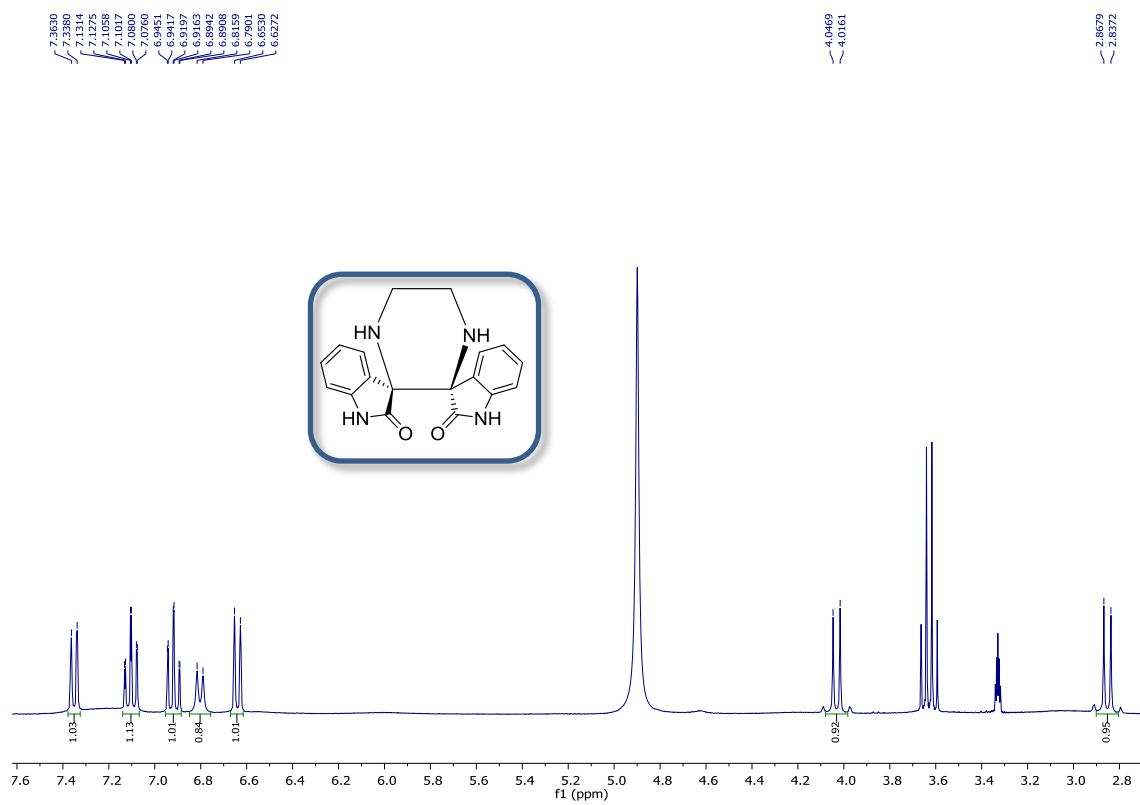




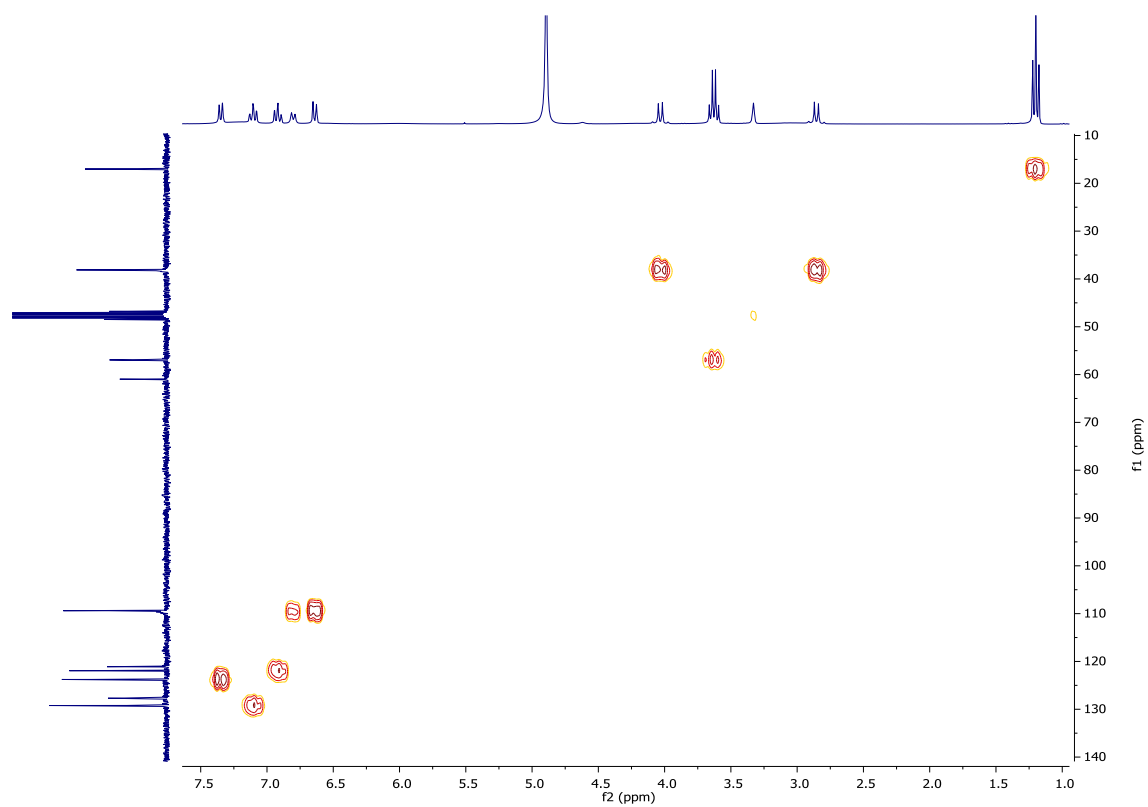
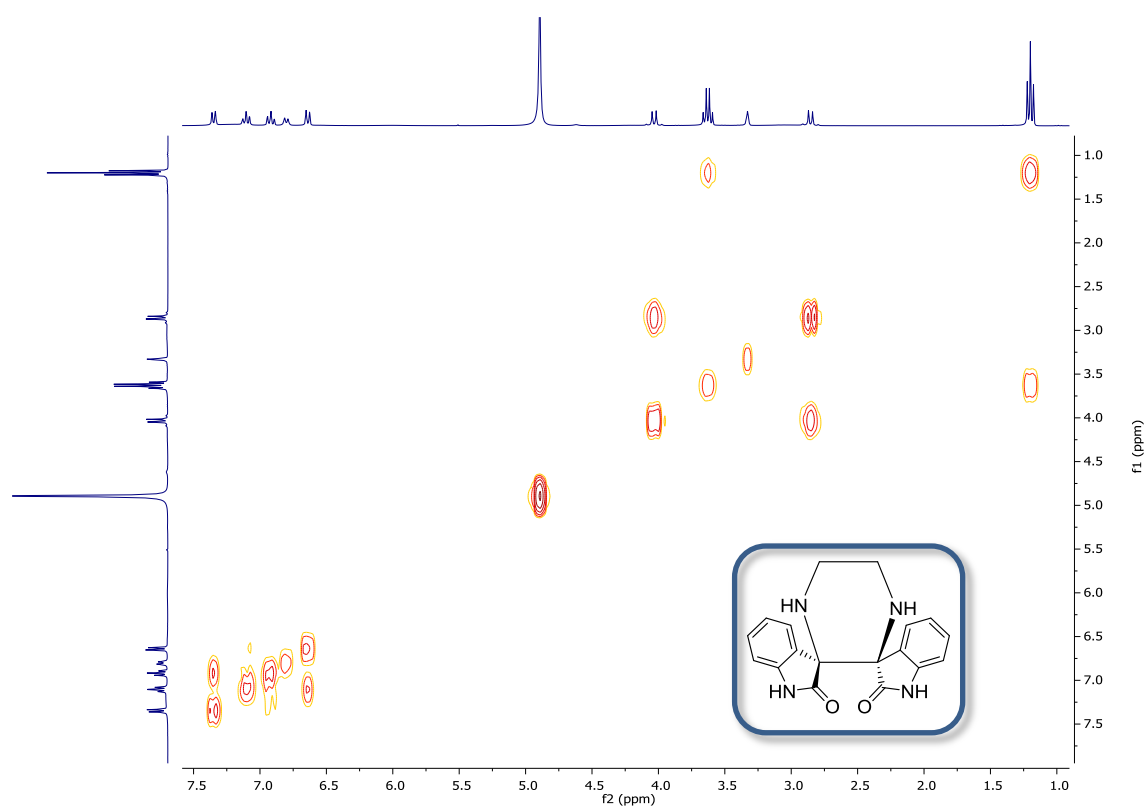
Espectro de IR del compuesto 15



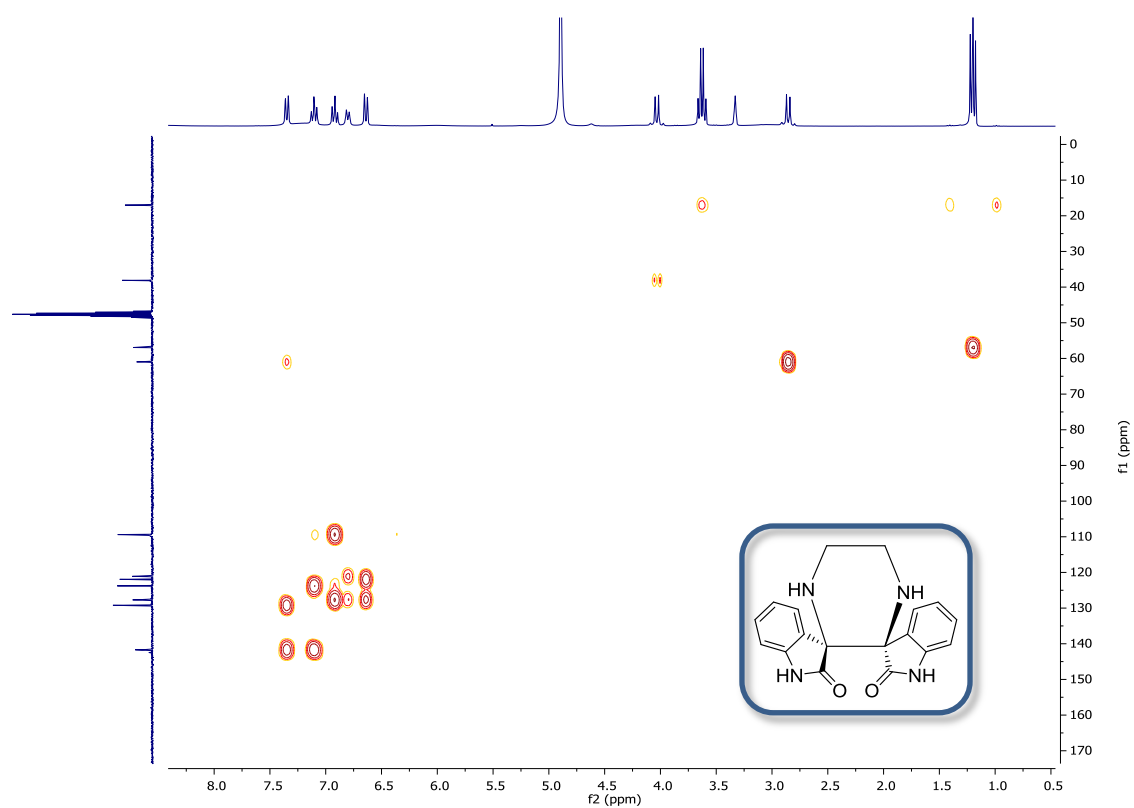
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto 15



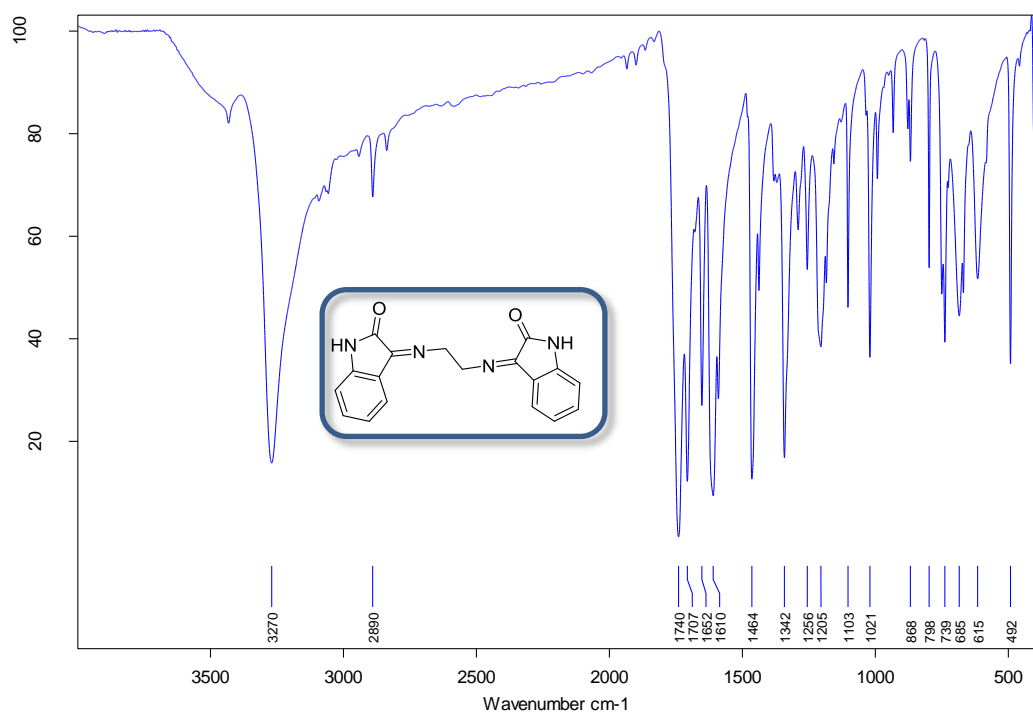
Espectros bidimensionales COSY y HMQC del compuesto 15



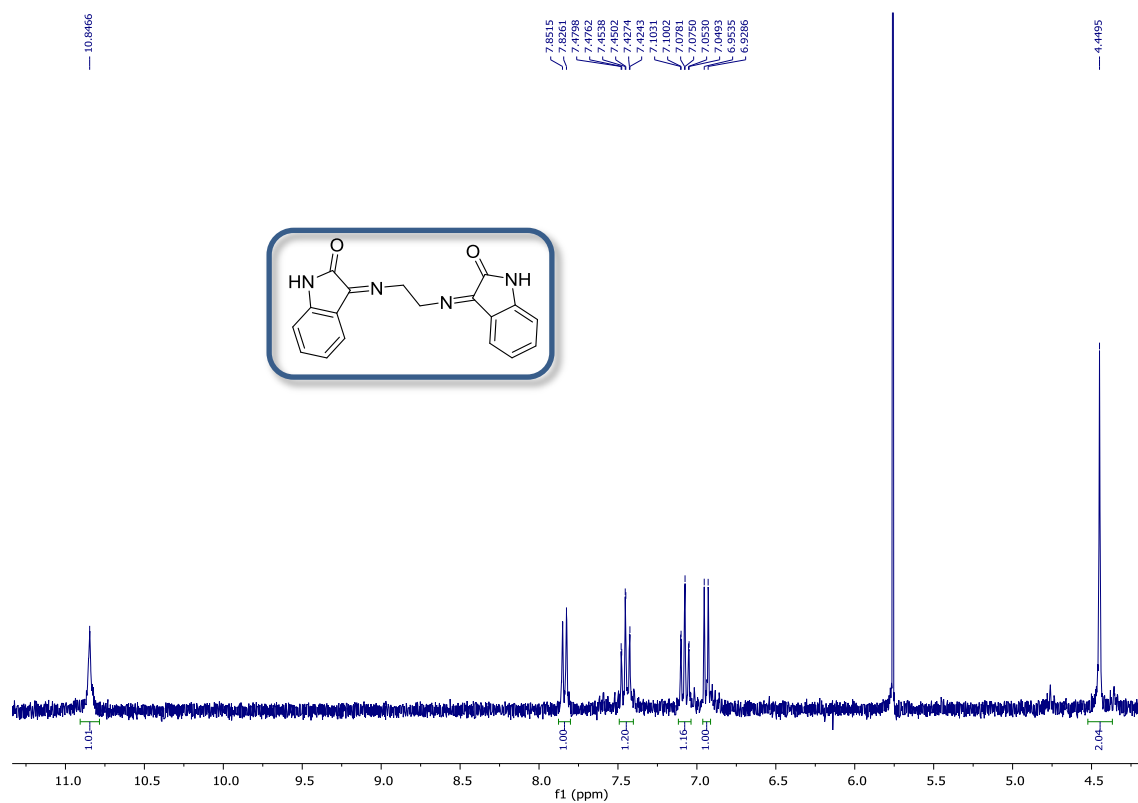
Espectro bidimensional HMBC del compuesto 15



Espectros de IR del compuesto 16



Espectro de RMN-¹H del compuesto 16



Espectro de IR del compuesto 17

